

## Hypothermie thérapeutique post arrêt cardiaque

Romain Jouffroy, Laure Castres Saint-Martin, Pierre Carli, Benoît Vivien

*Samu de Paris, Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Universitaire Necker – Enfants Malades, Université Paris Descartes – Paris 5, 149 Rue de Sèvres, 75730 PARIS Cedex 15, Paris, France.*

**Auteur correspondant :** Pr Benoît VIVIEN - Email : [benoit.vivien@aphp.fr](mailto:benoit.vivien@aphp.fr)

### Points essentiels

- La réanimation de l'arrêt cardiaque (AC) est associée à un état « sepsis like » généré par le syndrome d'« ischémie reperfusion ».
- La mortalité précoce (24 – 48 premières heures) est liée aux conséquences hémodynamiques alors que la mortalité ultérieure est liée au retentissement neurologique du syndrome d'« ischémie reperfusion ».
- L'hyperthermie est fréquente dans la phase post AC et associée à un mauvais pronostic neurologique.
- De nombreuses thérapeutiques ont été testées depuis une quinzaine d'années, afin d'améliorer la qualité de la réanimation spécialisée post-arrêt cardiaque.
- Les effets protecteurs de l'hypothermie sont connus depuis longtemps.
- Les effets bénéfiques de l'hypothermie thérapeutique ont été observés pour les AC extrahospitaliers par rythme choquable, mais restent discutés pour les AC extrahospitaliers par rythme non choquable.
- L'hypothermie thérapeutique fait partie intégrante de la chaîne de survie.
- L'hypothermie peut être à l'origine de complications, certaines inhérentes à la technique utilisée.
- La rapidité d'instauration, la profondeur et la durée de l'hypothermie font l'objet de débats.
- La phase de réchauffement est également cruciale, ce dernier devant être lent et progressif.
- Plus que l'hypothermie réelle, les études récentes semblent indiquer que c'est la lutte contre l'hyperthermie qui doit être privilégiée et est la plus bénéfique aux victimes d'AC.

## I. Introduction

L'arrêt cardio-respiratoire (AC) inopiné, ou mort subite de l'adulte, demeure un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés, touchant environ 360 000 personnes par an aux USA(1) et 40 000 à 50 000 personnes par an en France (2). En Europe, environ 40% des décès survenant avant 75 ans sont dus aux maladies cardiovasculaires (3) générant 700 000 AC par an. Au niveau mondial, ce sont les cardiopathies ischémiques qui constituent la première cause de décès chez l'adulte (4). Les taux de survie à la sortie de l'hôpital sont faibles : 8,4% pour tout type d'AC, et 22% lorsque le rythme initial est une fibrillation ventriculaire (5), qui constitue le rythme initial le plus fréquent (60% des cas) (6). Les taux de survie avec une récupération neurologique correcte varient quant à eux de 10,4 à 31,7% (1).

Depuis la première publication médicale de survie après un AC grâce à la pratique de compressions sternales (7), des recommandations internationales pour la prise en charge de l'AC sont régulièrement actualisées, les dernières datant de 2010 (8).

De ces recommandations est né le concept de « Chaîne de Survie » avec 5 maillons constituant les différentes étapes de la prise en charge : alerte par le 1<sup>er</sup> témoin, gestes élémentaires de survie (massage cardiaque externe ± assistance ventilatoire), défibrillation, réanimation spécialisée sur le terrain et soins spécialisés post-arrêt cardiaque (Figure). La rapidité de la mise en place de cette chaîne de survie représente le facteur essentiel de réussite de la réanimation cardio-pulmonaire (RCP), l'absence d'un seul maillon anéantissant tout espoir de succès (9).

**Figure :** Chaîne de survie chez l'adulte (adapté d'après l'AHA 2010).



1. Reconnaissance immédiate de l'AC avec mise en œuvre du système d'urgence pré-hospitalier.

2. RCP précoce insistant sur le massage cardiaque externe.
3. Défibrillation précoce.
4. RCP spécialisée.
5. Réanimation spécialisée post-arrêt cardiaque.

Au décours de la phase initiale de la RCP précoce puis de la RCP spécialisée survient le syndrome « post arrêt cardiaque »(10, 11) caractérisé par une atteinte multiviscérale dominée par la défaillance hémodynamique dans un contexte de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), proche de celui observé au cours des états septiques graves (état « sepsis-like »)(12). Aussi, les objectifs de la réanimation spécialisée post-arrêt cardiaque sont d'une part de traiter les conséquences hémodynamiques du syndrome d'« ischémie reperfusion » et du « sepsis-like » syndrome faisant le pronostic à court terme (72 premières heures) (13), et d'autre part d'éviter et de prévenir les lésions induites, notamment neurologiques faisant le pronostic à long terme, par le retentissement systémique du syndrome « post arrêt cardiaque ».

L'hyperthermie dans les suites d'un AC est fréquente(14), de mécanismes multiples et variables selon le stade de la RCP (15, 16). Elle est associée à un pronostic défavorable (17), ce qui justifie un contrôle ciblé de la température au cours de cette période, avec traitement « agressif » de toute hyperthermie(18). En effet, il a été observé une association entre chaque degré d'augmentation de la température au delà de 37°C et la défaillance neurologique ultérieure (état végétatif ou coma) (17).

De cette lutte initiale contre l'hyperthermie est né à la fin des années 1990 le concept d'« hypothermie thérapeutique », ou « mild hypothermia » pour les anglosaxons, (19). Parmi les nombreuses thérapeutiques visant à améliorer la qualité de la réanimation spécialisée post-arrêt cardiaque testées depuis une vingtaine d'années, la seule ayant permis d'observer une amélioration de la survie et de la récupération neurologique après AC extrahospitalier par rythme choquable est l'hypothermie thérapeutique (20, 21), même si plusieurs études récentes ont remis en question le degré d'hypothermie utilisée dans ces 2 études « princeps ».

À ce jour, bien que l'efficacité, les modalités de la mise en œuvre, la profondeur et la durée de l'hypothermie thérapeutique fassent l'objet de nombreuses études et de débats, celle-ci demeure recommandée de façon certaine pour les AC extrahospitaliers par type rythme

choquable, et de façon plus discutée pour les AC extrahospitaliers par rythme non choquable (8).

Dans cet article, nous présenterons dans un premier temps les principes physiopathologiques soutenant l'utilisation de l'hypothermie post-arrêt cardiaque puis décrirons les différentes modalités utilisables pour sa mise en œuvre, et enfin présenterons les effets de cette thérapeutique sur la survie des patients victimes d'AC.

## **II. Principes physiopathologiques soutenant l'utilisation de l'hypothermie après arrêt cardiaque**

### **1. Historique**

Du point de vue historique, le recours à l'abaissement de la température corporelle n'est pas récent, la première description remontant à 1803 avec utilisation de neige (22). Puis en 1812, l'hypothermie a été utilisée d'une part à visée analgésique lors d'amputations, et d'autre part à visée protectrice pour la préservation des membres blessés (23). Au cours de la phase post-AC, l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie a été observé dès 1953 dans des études animales (24), puis humaines (25). Sa généralisation dans la phase de prise en charge post-AC a cependant été restreinte jusque dans les années 1990 pour de multiples raisons : nombreuses complications inhérentes à l'abaissement de la température corporelle, absence de preuve de l'efficacité de cette thérapeutique, et absence de recommandation sur les modalités pratiques de mise en œuvre (valeur cible, durée, technique ...).

### **2. Définition des différents niveaux d'hypothermie**

Il existe 4 niveaux d'hypothermie définis selon la valeur de la température corporelle, ces catégories étant respectivement associées à des conséquences physiopathologiques différentes. C'est ainsi que l'on définit :

- l'hypothermie légère entre 34,5 et 36,5°C,
- l'hypothermie modérée entre 30 et 34,5°C,
- l'hypothermie sévère entre 28 et 30°C,
- l'hypothermie profonde en dessous de 28°C.

### 3. Effets physiologiques de l'hypothermie

Chez l'homme, la température moyenne est de 37,4°C. En deçà d'une température de 36,5°C, l'hypothermie entraîne divers effets :

- au niveau métabolique : il existe une réduction globale du métabolisme (26), avec réduction de la consommation de glucose et d'O<sub>2</sub>, et diminution de la production de CO<sub>2</sub>.
- au niveau cérébral : la baisse de température de 1°C s'accompagne d'une réduction de 6 à 7% du métabolisme cérébral (27).
- au niveau cardiovasculaire : il existe une vasoconstriction périphérique réduisant la perfusion cérébrale et la pression intracrânienne (mécanisme protecteur contre les convulsions lors d'un traumatisme crânien) (26). Pour le cœur, le retentissement dépend de la profondeur de l'hypothermie : nul en cas d'hypothermie légère ou modérée, alors qu'en deçà on observe une bradycardie avec baisse du débit cardiaque de 7% pour chaque degré perdu (28). Lorsque la température est inférieure à 28°C, il existe un risque de fibrillation ventriculaire spontanée.
- au niveau respiratoire : il existe une diminution de la stimulation des centres respiratoires avec bradypnée, sans altération des pressions partielles en O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> (26).
- au niveau rénal : il existe une augmentation du flux sanguin rénal et une diminution de la réabsorption ionique au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, responsables d'une augmentation de la diurèse (29).
- au niveau digestif : il existe une baisse transitoire de la motilité du tube digestif (26).
- au niveau électrolytique et hormonal : il existe une hypokaliémie par augmentation du transfert intracellulaire de K<sup>+</sup> (30) et une hyperglycémie par baisse du taux d'insuline secondaire au relargage de catécholamines (31).

Au total, le ralentissement des réactions métaboliques induit par l'hypothermie est à l'origine de ses effets protecteurs supposés, ayant amené au concept d'hypothermie « thérapeutique ».

#### **4. Conséquences de l'AC**

La réanimation de l'AC est associée à un phénomène d'« ischémie-reperfusion » généralisée. Après une période d'arrêt circulatoire global caractérisé par une altération progressive des composants physiologiques, alors même que l'architecture cellulaire est initialement conservée (32), la phase de reperfusion liée au rétablissement brutal de la circulation au sein de tissus et cellules ischémiés va accélérer les altérations induites par l'ischémie. Ce phénomène a amené certains auteurs à supposer que la reperfusion ne serait alors que le « coup de grâce » de l'ischémie(33).

Le retour à une activité circulatoire spontanée (RACS) s'accompagne souvent d'un processus pathologique spécifique, le « syndrome post-arrêt cardiaque » (10), dont la description princeps remonte au début des années 1970. Ce syndrome associant une hypotension, une hyperthermie, une défaillance multiviscérale et des lésions neurologiques irréversibles (11) avait initialement été appelé « maladie post-réanimation » ou « post-resuscitation disease ». Ses conséquences sont majeures : 50% des personnes réanimées après un AC extrahospitalier sont atteintes de séquelles neurologiques tardives et irréversibles en rapport avec les conséquences de ce syndrome(34). L'importance de ces conséquences dépend d'une part de la précocité et de l'efficacité de la RCP mais aussi des lésions induites au cours de la phase de reperfusion. La physiopathologie exacte du « syndrome post-arrêt cardiaque » est peu connue ; cependant il y prédomine une atteinte neurologique, une dysfonction myocardique et un « sepsis-like syndrome » avec à l'extrême un syndrome de défaillance multiviscérale(10).

Pour tenter de contrebalancer les effets du « syndrome post-arrêt cardiaque », l'idée du recours à l'hypothermie s'est progressivement imposée. En effet, les nombreux effets protecteurs de l'hypothermie thérapeutique avaient été rapportés dans plusieurs études, principalement dans le contexte de la préservation d'organes nécessitant une hypothermie profonde(35).

##### **a. Atteinte neurologique**

L'atteinte neurologique détermine le pronostic au long cours de la phase post-AC : 60% des décès sont dus à une dysfonction neurologique pour les AC extrahospitaliers et 25% pour les AC intrahospitaliers (36). Cette atteinte neurologique comporte 2 phases : une première phase dans les heures suivant le RACS, intimement liée à la physiopathologie du

« syndrome post-arrêt cardiaque » (10), et une phase plus tardive lorsque le retentissement systémique initial, dominé par l'atteinte cardiovasculaire, n'est plus au premier plan (37).

Sur le plan physiopathologique, la constitution des lésions initiales est liée à la grande sensibilité du tissu cérébral à l'ischémie (37). Par ailleurs, l'excitotoxicité(38), phénomène propre au tissu cérébral, entraîne une nécrose cellulaire(39), majorée par l'apoptose induite par la production des espèces réactives de l'oxygène. Malgré le rétablissement d'un état hémodynamique général « normalisé », des altérations microscopiques et macroscopiques propres de l'hémodynamique cérébrale ont également été observées et contribuent à la majoration des lésions (10, 39, 40). Dans ce contexte précaire pour le tissu cérébral, il a été observé que l'hyperthermie en elle-même majorait l'œdème cérébral et les dégâts induits par la reperfusion (10).

Historiquement l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie était basé sur l'observation du ralentissement du métabolisme cérébral : une diminution de 1°C de la température se traduit par une diminution de 6 à 7% du métabolisme cérébral (27, 41). Expérimentalement, il a également été observé une diminution importante du flux sanguin cérébral (41), du relargage des acides aminés excitateurs (42) et une inhibition des voies pro-apoptotiques (cytochrome C, voies de signalisation Bax - Fas, ERK 1,2 – Akt, ...) (43-47) dans un contexte d'hypothermie induite très précocement après l'instauration de la RCP.

S'il apparaît que la lutte contre l'hyperthermie est essentielle au cours du post-AC, les résultats des différentes études ne permettent pas de déterminer à quel moment l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie s'exerce : avant (48-50), pendant (51) et/ou après(48, 52) la mise en œuvre de la RCP.

## **b. Dysfonction myocardique**

La défaillance cardiovasculaire prédomine dans les premières heures et les premiers jours suivant le RACS, et serait responsable de 25% de la mortalité (36). Elle traduit une dysfonction cardiaque partiellement réversible (53). A la phase initiale du RACS, il a été observé une sidération myocardique, « myocardial stunning », traduisant la réduction de la fonction systolique(54), et réversible en 24 à 48 heures (55), la perfusion coronaire étant par ailleurs normale.

Le mécanisme cardioprotecteur de l'hypothermie est probablement lié à son rôle inhibiteur sur le métabolisme et les vitesses des réactions enzymatiques. Pour preuve, en chirurgie cardiaque, la cardioplégie froide est associée à une préservation énergétique et limite les surcharges calcique et sodique (56). Pour la préservation des stocks énergétiques d'ATP, il est nécessaire d'atteindre des valeurs inférieures à 34°C (57) suggérant l'existence d'une voie de signalisation propre à l'hypothermie (58, 59), même si d'autres études ont mis en évidence l'implication d'autres voies de signalisation cellulaire (PKC-ε, NO, Akt et mTOR (60) et un effet protecteur vis-à-vis de la formation des espèces réactives de l'oxygène (61). En revanche, une étude récente a observé qu'une hypothermie à 33°C versus 36°C était associée à une altération hémodynamique plus marquée (réduction de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque avec augmentation des besoins en vasopresseurs et du taux de lactates) ainsi qu'à une augmentation de la mortalité(62).

L'effet cardioprotecteur de l'hypothermie a principalement été observé dans de nombreuses études expérimentales portant sur l'infarctus du myocarde, en montrant une réduction de l'étendue de la zone infarctée d'une part et une amélioration de la fonction cardiaque globale d'autre part (63-66). Si les études sont plus limitées en dehors de l'infarctus du myocarde, l'hypothermie semble néanmoins conserver son effet cardioprotecteur en cas de fibrillation ventriculaire(67) et d'asphyxie (68). Au total, les mécanismes exacts de l'effet cardioprotecteur de l'hypothermie demeurent mal connus car complexes et multiples.

### **c. Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)**

Associant une réponse inflammatoire systémique, une coagulopathie et une dysfonction multiviscérale (69), le SRIS présente de nombreux points communs avec le sepsis (10, 12, 34).

#### **1. Réponse inflammatoire systémique**

La production d'espèces réactives de l'oxygène, couplée à la production de cytokines, de facteurs de coagulation et à une activation du complément va entraîner une hyperperméabilité capillaire et un phénomène de thrombose microvasculaire diffuse (69, 70), état comparable aux états septiques graves et consécutivement appelé « sepsis-like syndrom » du fait de leurs nombreux points communs sur le plan physiopathologique(34).



Il a été observé que l'hypothermie module la réponse inflammatoire cérébrale(46), alors que dans une autre étude, les marqueurs de la réponse inflammatoire systémique n'étaient pas modifiés (71). Une corrélation maximale entre les taux plasmatiques de procalcitonine et d'interleukine 6 et la mortalité à la 24<sup>e</sup> heure a été observée au décours d'un AC extrahospitalier, suggérant que des méthodes visant à réduire ce niveau d'inflammation, et notamment l'hypothermie, pourraient permettre une amélioration du pronostic (72).

## 2. Coagulopathie

La coagulation est également altérée après RACS avec un déséquilibre entre les activités pro- et anticoagulantes (34, 73, 74) exposant le sujet au risque de thrombose et de coagulation intravasculaire disséminée aggravant les lésions par la survenue d'infarctus dans de nombreux tissus et organes notamment le cerveau.

## 3. Dysfonction surrénalienne

Une insuffisance surrénalienne a été observée lors de la phase post-RACS(75) et constitue un facteur aggravant la dysfonction cardiovasculaire(34).

Au total, du point de vue physiopathologique, de nombreux éléments sont en faveur de l'hypothermie pour contrebalancer les effets du syndrome d'« ischémie reperfusion » et du « syndrome post-arrêt cardiaque », en montrant un bénéfice potentiel au niveau de tous les tissus et organes.

## **III. Différentes modalités de mise en œuvre de l'hypothermie thérapeutique**

Les premières études expérimentales sur l'hypothermie avaient permis d'observer que d'une part ses effets protecteurs étaient d'autant plus importants qu'elle était instaurée rapidement (29, 42, 48, 52, 76), et que d'autre part, ces effets bénéfiques ne dépendaient pas du moment (avant, pendant ou après) où elle était instaurée par rapport à la survenue de l'AC (48-52). Ceci a été à l'origine du développement de systèmes visant à obtenir rapidement une hypothermie, utilisables à toutes les étapes pré- et intrahospitalières de la prise en charge d'un patient en post-AC, bien que la température cible ne soit pas clairement définie.

Cependant, les effets protecteurs de la rapidité d'induction de l'hypothermie ont récemment été remis en cause (77). Il a également été observé diverses complications au décours d'une induction rapide de l'hypothermie : baisse du débit cardiaque, arythmie, hémorragie, troubles électrolytiques et résistance à l'insuline (78).

Dans une étude récente, Bae et al. (79) ont observé que l'hypothermie serait plus bénéfique chez des victimes d'AC extrahospitaliers avec un RACS à l'hôpital que pour des victimes ayant eu un RACS en préhospitalier. Cependant, ces données ne sont pas transposables d'un système de secours à l'autre compte tenu des spécificités propres de chacun. Deux essais randomisés en cours (PRINCESS [NCT01400373] et RINSE [NCT01173393]), devraient fournir des données supplémentaires pour déterminer le moment optimal de l'instauration de l'hypothermie au cours de la période post-AC.

A l'heure actuelle, les recommandations préconisent l'instauration de l'hypothermie aussitôt que possible après l'obtention d'un RACS (8).

## **1. Les 3 phases de l'hypothermie thérapeutique**

Il est habituel de distinguer 3 phases successives dans la gestion de l'hypothermie thérapeutique : l'induction, le maintien et le réchauffement (80).

Au cours de la première phase, l'objectif est classiquement d'atteindre la température cible le plus rapidement possible pour que les effets neuroprotecteurs de l'hypothermie soient le plus rapidement obtenus (42).

### **a. Induction et maintien de l'hypothermie**

Il existe 3 catégories de techniques permettant l'induction et le maintien de l'hypothermie :

- \* les systèmes de refroidissement « classiques »,
- \* les systèmes de refroidissement externes,
- \* les systèmes de refroidissement invasifs.

#### **1) Les systèmes de refroidissement « classiques »**

La perfusion de solutés à basse température est une méthode simple, peu onéreuse, assez sécuritaire et pouvant être mise en œuvre dès la phase préhospitalière en association

avec les autres techniques d'induction de l'hypothermie (81-83). Cependant, cette méthode ne permet pas un maintien optimal de la température cible (84, 85) et peut avoir des effets délétères (83). De plus, il a été observé que leur utilisation dès la phase préhospitalière n'était pas associée à une amélioration du pronostic neurologique ou de la survie malgré une réduction du délai d'obtention de l'hypothermie post-RACS et une diminution de la température corporelle à l'admission à l'hôpital (86).

## 2) Les systèmes de refroidissement externes

Ce sont des systèmes visant à appliquer sur tout ou partie de la surface cutanée du patient un dispositif, un liquide ou un gaz à basse température, permettant d'induire une hypothermie par conduction. De nombreux dispositifs médicaux sont disponibles sur le marché (78). Leurs avantages sont la facilité et la rapidité de leur mise en œuvre même en préhospitalier. Ils ont comme inconvénients essentiels une vitesse limitée d'induction de l'hypothermie (2 à 8 heures) et une plus grande difficulté à maintenir la température cible (87). Enfin, ils exposent en cas de contact prolongé aux risques d'une part d'« overcooling »(88), et d'autre part de brûlure cutanée au niveau de la zone de contact avec le dispositif à basse ou très basse température (89).

## 3) Les systèmes de refroidissement invasifs

Des cathéters veineux centraux avec rétrocontrôle de la température permettent un ajustement précis de la température par rapport aux systèmes précédents (90), pour des objectifs similaires en terme de température cible (91), mais exposent aux risques non spécifiques des cathéters veineux centraux (hémorragie, infection, thrombose, ...).

Le système RhinoChill® est un système de refroidissement par voie intranasale permettant un refroidissement efficace, éventuellement utilisable dès la phase préhospitalière(92), mais il ne permet pas un contrôle précis de la température.

La ventilation hypothermiante pulmonaire par perfluorocarbone (64, 93) et l'épuration extrarénale (94, 95) ont également été proposées mais restent peu développées à ce jour.

Parmi les méthodes invasives actuellement utilisées chez l'homme, la circulation extracorporelle demeure la méthode la plus rapide (-12°C par heure), permettant d'obtenir une

température oesophagienne inférieure à 34°C en 8 minutes(96). Son utilisation reste très limitée à la phase préhospitalière du fait de la lourdeur logistique inhérente à sa mise en œuvre (97).

Au cours de la phase de maintien de l'hypothermie, l'objectif est de limiter les variations de température corporelle autour de la température cible. Un seuil de tolérance de  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  autour de la température cible semble être accepté par tous (78). Pour ce faire, les dispositifs intravasculaires avec rétrocontrôle de la température sont ceux qui permettent le maintien le plus précis de la température cible (98).

### **b. Réchauffement au décours de l'hypothermie**

Au cours de cette phase, l'objectif est de rétablir progressivement la normothermie. Si la rapidité d'obtention de l'hypothermie était, jusqu'à peu, considérée essentielle pour obtenir des effets protecteurs maximaux, la lenteur du réchauffement semble désormais l'être tout autant. Un réchauffement trop rapide est associé à un pronostic défavorable (99), notamment en raison de l'atteinte neurologique liée à la production des espèces réactives de l'oxygène et aux lésions des cellules musculaires lisses des vaisseaux cérébraux (100, 101). L'impact des effets délétères d'un retour trop rapide à la normothermie semble être prévenu par un réchauffement progressif (80, 102, 103).

D'un point de vue pratique, il peut être recommandé d'effectuer un réchauffement passif ou actif, contrôlé et progressif de l'ordre de 0,25 à 0,5 °C/h, évitant ainsi toute hyperthermie secondaire par effet rebond (104).

## **2. Risques propres à l'hypothermie**

L'hypothermie n'est pas dénuée de risques, même s'il est difficile de les discerner spécifiquement parmi toutes les conséquences des phénomènes d'« ischémie-reperfusion » de la phase post-AC (105). Les principales conséquences décrites sont une majoration du risque infectieux, la survenue d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique avec production accrue d'interleukine 6, une dysfonction cardiaque avec majoration du recours aux catécholamines, une fréquence accrue de thromboses veineuses profondes, et diverses

anomalies métaboliques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphorémie et hyperglycémie par diminution de la sécrétion et de la sensibilité à l'insuline (13, 106-108).

### **3. Quelle valeur cible de température ?**

Les premières études en faveur de l'hypothermie avaient retenu une valeur cible entre 32 et 34°C (20, 21). A la lumière d'études récentes, cet objectif de température semble probablement trop bas. En effet, des complications importantes ont été observées avec une telle température cible :

- \* une augmentation du risque d'infection avec cet objectif de température (109, 110).
- \* une activation de la cascade inflammatoire, cible physiopathologique théorique de l'hypothermie, qui peut se produire même entre 32 et 34°C (111) et expose alors à un risque de rebond de température potentiellement délétère en terme de mortalité (112, 113).
- \* des effets hémodynamiques néfastes (réduction de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque avec augmentation des besoins en vasopresseurs) entre 32 et 34°C(114, 115).

Enfin, et surtout, une étude récente a observé l'absence de différence sur la fonction neurologique post-AC entre une température cible de 33°C et une température cible de 36°C(77, 86). Cependant, de cette étude avaient été exclus les patients présentant un état de choc réfractaire, empêchant de répondre à la question du bénéfice de l'hypothermie chez ces patients. L'étude pilote randomisée CHOC-COOL actuellement en cours devrait permettre de répondre à cette question.

### **4. Durée de la phase de maintien**

Très peu d'études se sont intéressées à la durée optimale du maintien de l'hypothermie au cours de la période post-AC. Les recommandations actuelles reposent sur les durées évaluée dans les 2 études princeps de 2002 en faveur de l'hypothermie (20, 21), et préconisent une durée comprise entre 12 et 24 heures (8, 10). Une durée d'hypothermie trop brève, inférieure à 12 heures, expose au risque d'effet rebond lors du réchauffement, qui majorerait alors les lésions de reperfusion(116). Inversement, une hypothermie prolongée inutilement

majore les risques de complications liées à cette thérapeutique, et par ailleurs retarde l'évaluation du pronostic neurologique (116).

#### **IV. Effets de l'hypothermie thérapeutique sur la survie des patients victimes d'AC**

##### **1. Rythmes choquables**

En 2012, une méta-analyse a confirmé l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie (117) pour les patients ayant présenté un AC par rythme choquable, c'est-à-dire une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire sans pouls. Les recommandations 2010 de l'AHA préconisent une hypothermie comprise entre 32 et 34°C pendant 12 à 24 heures pour les patients ayant présenté un AC par rythme choquable (8). Cependant, il faut garder à l'esprit que ces recommandations ont un niveau de preuve faible (118) et reposent sur des études (117, 119, 120) présentant de nombreux biais méthodologiques selon la classification GRADE (121), par conséquent empêchant toute conclusion formelle sur l'intérêt de l'hypothermie (122). Ainsi, à ce jour, l'étude présentant la plus grande qualité méthodologique n'a pas permis de mettre en évidence le bénéfice d'une hypothermie à 33°C versus une hypothermie à 36°C en cas d'AC par rythme choquable (77).

##### **2. Rythmes non choquables**

Les recommandations pour les AC par rythme choquable (8) ont été étendues aux AC par rythme non choquable malgré le faible niveau de preuve (classe II b), reposant essentiellement sur des études de cohortes rétrospectives et sur quelques études prospectives invasives (123) ou semi-invasives (124). Une méta-analyse (125) et 6 autres études (77, 114, 126-129), n'ont pas retrouvé de bénéfice en terme de mortalité et d'amélioration du pronostic neurologique à la mise en œuvre d'une hypothermie entre 32 et 34°C chez des patients victimes d'AC par rythme non choquable. Ces résultats négatifs ont cependant été contredits par des études positives de niveau méthodologique moindre (130-132). Cette différence de résultats, en terme de mortalité et de pronostic neurologique, est probablement en rapport avec des différences de populations, les AC par rythme choquable survenant généralement sur un terrain coronarien, accessible à un traitement de revascularisation (133), alors que les AC par rythme non choquable relèvent d'étiologies plus diverses (noyade, accident vasculaire

cérébral ...) avec des pronostics neurologiques propres très différents. De plus, après un AC par rythme choquable, 40% des survivants présentent un score CPC (Cerebral Performance Catégorie) 1 ou 2, c'est-à-dire de bon pronostic, alors qu'ils ne sont que 20% après un AC par rythme non choquable (134, 135).

Ces incertitudes sur les bénéfices potentiels de l'hypothermie ont clairement mis en lumière la nécessité d'essais randomisés de grande ampleur (136). L'étude de supériorité HYPERION, multicentrique, randomisée, contrôlée, en aveugle devrait fournir des données supplémentaires sur l'intérêt ou non de l'hypothermie entre 32,5°C et 33,5°C en post-AC par rythme non choquable d'une part, et sur la tolérance et les complications de l'hypothermie d'autre part (137).

## **Conclusion**

La réanimation de l'arrêt cardiaque s'accompagne d'une hyperthermie spontanée exerçant des effets délétères sur la survie et la récupération neurologique. Parmi les mesures étudiées afin d'améliorer la survie et la récupération neurologique, l'hypothermie thérapeutique modérée est la seule à avoir montré un impact positif chez des victimes d'arrêt cardiaque extrahospitalier par rythme choquable. Ce gain de survie est plus discuté chez des victimes d'arrêt cardiaque extrahospitalier par rythme non choquable. Les études récentes suggèrent qu'une profondeur d'hypothermie moindre est associée à des bénéfices similaires, tout en limitant les complications iatrogènes. S'il est établi que la conduite du réchauffement doit être lente et progressive pour éviter la genèse de lésions neurologiques supplémentaires, en revanche la rapidité d'instauration, la profondeur et la durée de l'hypothermie thérapeutique restent débattues. Les résultats des études en cours et à venir devraient permettre de répondre à ces questions, et de confirmer que la lutte contre l'hyperthermie reste l'élément fondamental chez les victimes d'un arrêt cardiaque extrahospitalier.

**Conflit d'intérêts :** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

## Références

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
2. Jouffroy R, Carli P, Vivien B. Mise au point sur l'arrêt cardiaque en 2013. Conférence d'actualisation SFAR 2013.
3. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231-48.
4. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-63.
5. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300:1423-31.
6. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, Rea T, Aufderheide TP, Davis D, et al. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1713-20.
7. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA* 1960;173:1064-7.
8. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S639-S946.
9. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1991;83:1832-47.
10. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350-79.
11. Negovsky VA. The second step in resuscitation--the treatment of the 'post-resuscitation disease'. *Resuscitation* 1972;1:1-7.
12. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 2002;106:562-8.
13. Zia A, Kern KB. Management of postcardiac arrest myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:241-6.



14. Hickey RW, Kochanek PM, Ferimer H, Alexander HL, Garman RH, Graham SH. Induced hyperthermia exacerbates neurologic neuronal histologic damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2003;31:531-5.
15. Safar P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Crit Care Med* 1988;16:923-41.
16. Powers JH, Scheld WM. Fever in neurologic diseases. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:45-66.
17. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schorkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001 10;161:2007-12.
18. Diringner MN. Bringing order to chaos. *Crit Care Med* 2004;32:2346.
19. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schorkhuber W, Mullner M, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Stroke* 2000;31:86-94.
20. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
21. 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.
22. Liss HP. A history of resuscitation. *Ann Emerg Med* 1986;15:65-72.
23. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest* 2008;133:1267-74.
24. Bigelow WG, McBirnie JE. Further experiences with hypothermia for intracardiac surgery in monkeys and groundhogs. *Ann Surg* 1953;137:361-5.
25. Stub D, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM. Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation* 2011 5;123:1428-35.
26. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003;31:2041-51.
27. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, Juvonen TS, Klein JJ, Spielvogel D, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1895-9; discussion 919-21.
28. Bernard S. Hypothermia after cardiac arrest: expanding the therapeutic scope. *Crit Care Med* 2009;37:S227-33.
29. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30:146-53.
30. Koht A, Cane R, Cerullo LJ. Serum potassium levels during prolonged hypothermia. *Intensive Care Med* 1983;9:275-7.
31. Curry DL, Curry KP. Hypothermia and insulin secretion. *Endocrinology* 1970;87:750-5.

32. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol* 2005;100:179-90.
33. Buckberg GD. Controlled reperfusion after ischemia may be the unifying recovery denominator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:12-8, 8 e1-2.
34. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2004;10:208-12.
35. Anderson SE, Liu H, Beyschau A, Cala PM. Effects of cold cardioplegia on pH, Na, and Ca in newborn rabbit hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H1090-7.
36. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126-8.
37. Horstmann A, Frisch S, Jentsch RT, Muller K, Villringer A, Schroeter ML. Resuscitating the heart but losing the brain: brain atrophy in the aftermath of cardiac arrest. *Neurology* 2010;74:306-12.
38. White BC, Grossman LI, O'Neil BJ, DeGracia DJ, Neumar RW, Rafols JA, et al. Global brain ischemia and reperfusion. *Ann Emerg Med* 1996;27:588-94.
39. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001;32:128-32.
40. Lin HW, Defazio RA, Della-Morte D, Thompson JW, Narayanan SV, Raval AP, et al. Derangements of post-ischemic cerebral blood flow by protein kinase C delta. *Neuroscience* 2010;171:566-76.
41. Ehrlich MP, McCullough JN, Zhang N, Weisz DJ, Juvonen T, Bodian CA, et al. Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann Thorac Surg* 2002;73:191-7.
42. Takata K, Takeda Y, Sato T, Nakatsuka H, Yokoyama M, Morita K. Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats. *Crit Care Med* 2005;33:1340-5.
43. Tomasevic G, Kamme F, Stubberod P, Wieloch M, Wieloch T. The tumor suppressor p53 and its response gene p21WAF1/Cip1 are not markers of neuronal death following transient global cerebral ischemia. *Neuroscience* 1999;90:781-92.
44. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:21-8.
45. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation* 2009;80:784-9.
46. Meybohm P, Gruenewald M, Zacharowski KD, Albrecht M, Lucius R, Foesel N, et al. Mild hypothermia alone or in combination with anesthetic post-conditioning reduces expression of inflammatory cytokines in the cerebral cortex of pigs after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 2010;14:R21.

47. Han HS, Park J, Kim JH, Suk K. Molecular and cellular pathways as a target of therapeutic hypothermia: pharmacological aspect. *Curr Neuropharmacol* 2012;10:80-7.
48. Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vanden Hoek TL, Becker LB. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation* 2004;109:2786-91.
49. Jeung KW, Min YI, Heo T. Rapidly induced selective cerebral hypothermia using a cold carotid arterial flush during cardiac arrest in a dog model. *Resuscitation* 2008;77:235-41.
50. Menegazzi JJ, Rittenberger JC, Suffoletto BP, Logue ES, Salcido DD, Reynolds JC, et al. Effects of pre-arrest and intra-arrest hypothermia on ventricular fibrillation and resuscitation. *Resuscitation* 2009;80:126-32.
51. Kuboyama K, Safar P, Oku K, Obrist W, Leonov Y, Sterz F, et al. Mild hypothermia after cardiac arrest in dogs does not affect postarrest cerebral oxygen uptake/delivery mismatching. *Resuscitation* 1994;27:231-44.
52. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993;21:1348-58.
53. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2110-6.
54. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-9.
55. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:232-40.
56. Bical O, Gerhardt MF, Paumier D, Gaillard D, Comas J, Landais P, et al. Comparison of different types of cardioplegia and reperfusion on myocardial metabolism and free radical activity. *Circulation* 1991;84:III375-9.
57. Ning XH, Xu CS, Song YC, Xiao Y, Hu YJ, Lupinetti FM, et al. Hypothermia preserves function and signaling for mitochondrial biogenesis during subsequent ischemia. *Am J Physiol* 1998;274:H786-93.
58. Ning XH, Chi EY, Buroker NE, Chen SH, Xu CS, Tien YT, et al. Moderate hypothermia (30 degrees C) maintains myocardial integrity and modifies response of cell survival proteins after reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H2119-28.
59. Yang X, Liu Y, Yang XM, Hu F, Cui L, Swingle MR, et al. Cardioprotection by mild hypothermia during ischemia involves preservation of ERK activity. *Basic Res Cardiol* 2011;106:421-30.
60. Tissier R, Ghaleh B, Cohen MV, Downey JM, Berdeaux A. Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc Res* 2012;94:217-25.

61. Tissier R, Chenoune M, Pons S, Zini R, Darbera L, Lidouren F, et al. Mild hypothermia reduces per-ischemic reactive oxygen species production and preserves mitochondrial respiratory complexes. *Resuscitation* 2013;84:249-55.
62. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, Wise MP, Pelosi P, Nielsen N, et al. Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 degrees C Versus 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial. *Crit Care Med* 2015;43:318-27.
63. Tissier R, Couvreur N, Ghaleh B, Bruneval P, Lidouren F, Morin D, et al. Rapid cooling preserves the ischaemic myocardium against mitochondrial damage and left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Res* 2009;83:345-53.
64. Chenoune M, Lidouren F, Ghaleh B, Couvreur N, Dubois-Rande JL, Berdeaux A, et al. Rapid cooling of the heart with total liquid ventilation prevents transmural myocardial infarction following prolonged ischemia in rabbits. *Resuscitation* 2010;81:359-62.
65. Tissier R, Chenoune M, Ghaleh B, Cohen MV, Downey JM, Berdeaux A. The small chill: mild hypothermia for cardioprotection? *Cardiovasc Res* 2010;88:406-14.
66. Schwartz BG, Kloner RA, Thomas JL, Bui Q, Mayeda GS, Burstein S, et al. Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2012;110:461-6.
67. Chenoune M, Lidouren F, Adam C, Pons S, Darbera L, Bruneval P, et al. Ultrafast and whole-body cooling with total liquid ventilation induces favorable neurological and cardiac outcomes after cardiac arrest in rabbits. *Circulation* 2011;124:901-11.
68. Hsu CY, Huang CH, Chang WT, Chen HW, Cheng HJ, Tsai MS, et al. Cardioprotective effect of therapeutic hypothermia for postresuscitation myocardial dysfunction. *Shock* 2009;32:210-6.
69. Chalkias A, Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev* 2012;17:117-28.
70. Vajdovich P. Free radicals and antioxidants in inflammatory processes and ischemia-reperfusion injury. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008;38:31-123, v.
71. Callaway CW, Rittenberger JC, Logue ES, McMichael MJ. Hypothermia after cardiac arrest does not alter serum inflammatory markers. *Crit Care Med* 2008;36:2607-12.
72. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, Nielsen N, Friberg H, Bjerre M, et al. Systemic Inflammatory Response and Potential Prognostic Implications After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Substudy of the Target Temperature Management Trial. *Crit Care Med* 2015;43:1223-32.
73. Bottiger BW, Motsch J, Bohrer H, Boker T, Aulmann M, Nawroth PP, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* 1995;92:2572-8.
74. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:21-8.

75. Hekimian G, Baugnon T, Thuong M, Monchi M, Dabbane H, Jaby D, et al. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock* 2004;22:116-9.
76. Zhao D, Abella BS, Beiser DG, Alvarado JP, Wang H, Hamann KJ, et al. Intra-arrest cooling with delayed reperfusion yields higher survival than earlier normothermic resuscitation in a mouse model of cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;77:242-9.
77. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.
78. Vaity C, Al-Subaie N, Cecconi M. Cooling techniques for targeted temperature management post-cardiac arrest. *Crit Care* 2015;19:103.
79. Bae KS, Shin SD, Ro YS, Song KJ, Lee EJ, Lee YJ, et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on good neurological recovery after out-of-hospital cardiac arrest according to location of return of spontaneous circulation: a nationwide observational study. *Resuscitation* 2015;89:129-36.
80. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009;37:1101-20.
81. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest--a feasibility study. *Resuscitation* 2005;64:347-51.
82. Larsson IM, Wallin E, Rubertsson S. Cold saline infusion and ice packs alone are effective in inducing and maintaining therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81:15-9.
83. 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: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:45-52.
84. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007;11:R91.
85. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:46-53.
86. Nielsen N, Friberg H. Temperature management after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:202-8.
87. Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M, Ostapkovich ND, McGann E, Fitzsimmons BF, et al. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. *Crit Care Med* 2004;32:2508-15.
88. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, Soar J, Ong ME, Schmidt GA, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med* 2006;34:S490-4.

89. Varon J, Acosta P, Wintz R, Mendoza N. Unusual side effect from hydrogel pads during therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2008;78:248-9.
90. Lyden PD, Allgren RL, Ng K, Akins P, Meyer B, Al-Sanani F, et al. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS): early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005;14:107-14.
91. Gillies MA, Pratt R, Whiteley C, Borg J, Beale RJ, Tibby SM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation* 2010;81:1117-22.
92. 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.
93. Hutin A, Lidouren F, Kohlhauer M, Lotteau L, Seemann A, Mongardon N, et al. Total liquid ventilation offers ultra-fast and whole-body cooling in large animals in physiological conditions and during cardiac arrest. *Resuscitation* 2015;93:69-73.
94. Ma YJ, Ning B, Cao WH, Liu T, Liu L. Good neurologic recovery after cardiac arrest using hypothermia through continuous renal replacement therapy. *Am J Emerg Med* 2013;31:1720 e1-3.
95. Karacan H, Valentin A, Carl P. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest through continuous dialysis. *Ugeskr Laeger* 2009;171:1396-400.
96. Testori C, Holzer M, Sterz F, Stratil P, Hartner Z, Moscato F, et al. Rapid induction of mild therapeutic hypothermia by extracorporeal veno-venous blood cooling in humans. *Resuscitation* 2013;84:1051-5.
97. Nagao K, Kikushima K, Watanabe K, Tachibana E, Tominaga Y, Tada K, et al. Early induction of hypothermia during cardiac arrest improves neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest who undergo emergency cardiopulmonary bypass and percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2010;74:77-85.
98. Pichon N, Amiel JB, Francois B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 2007;11:R71.
99. Maxwell WL, Watson A, Queen R, Conway B, Russell D, Neilson M, et al. Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective. *J Neurotrauma* 2005;22:873-84.
100. Povlishock JT, Wei EP. Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2009;26:333-40.
101. Linares G, Mayer SA. Hypothermia for the treatment of ischemic and hemorrhagic stroke. *Crit Care Med* 2009;37:S243-9.
102. Andrews PJ, Sinclair HL, Battison CG, Polderman KH, Citerio G, Mascia L, et al. European society of intensive care medicine study of therapeutic hypothermia (32-35 degrees C) for intracranial pressure reduction after traumatic brain injury (the Eurotherm3235Trial). *Trials* 2011;12:8.

103. Benz-Woerner J, Delodder F, Benz R, Cueni-Villoz N, Feihl F, Rossetti AO, et al. Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2012;83:338-42.
104. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, Lacroix J, Mourvillier B, Rodriguez-Vega GM, et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med* 2011;39:1113-25.
105. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammet P, et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 2011;39:57-64.
106. 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.
107. Simosa HF, Petersen DJ, Agarwal SK, Burke PA, Hirsch EF. Increased risk of deep venous thrombosis with endovascular cooling in patients with traumatic head injury. *Am Surg* 2007;73:461-4.
108. Fries M, Stoppe C, Brucken D, Rossaint 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.
109. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, et al. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1048-54.
110. Geurts M, Macleod MR, Kollmar R, Kremer PH, van der Worp HB. Therapeutic hypothermia and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014;42:231-42.
111. Fairchild KD, Singh IS, Patel S, Drysdale BE, Viscardi RM, Hester L, et al. Hypothermia prolongs activation of NF-kappaB and augments generation of inflammatory cytokines. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;287:C422-31.
112. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Soholm 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.
113. Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, Gonzalez M, Shofer FS, Povey C, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1056-61.
114. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen KM, Kurola J, 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.
115. Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, Ullen S, Kjaergaard J, Hassager C, et al. The association of targeted temperature management at 33 and 36 degrees C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1210-9.

116. Deye N, Malissin I, Brun P, Amoli AM, Mégarbane B, Baud FJ. Nouvelles problématiques liées à l'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque. *Réanimation* 2009;18:223-38.
117. Arrich J, Holzer M, Havel C, Mullner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004128.
118. Maznyczka AM, Gershlick AH. Therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital arrest. *Heart* 2015 (in press).
119. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:414-8.
120. Wang XP, Lin QM, Zhao S, Lin SR, Chen F. Therapeutic benefits of mild hypothermia in patients successfully resuscitated from cardiac arrest: A meta-analysis. *World J Emerg Med* 2013;4:260-5.
121. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
122. Nielsen N, Friberg H, Gluud C, Herlitz J, Wetterslev J. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated--a systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol* 2011;151:333-41.
123. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, et al. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:432-7.
124. 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.
125. Kim YM, Yim HW, Jeong SH, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation* 2012;83:188-96.
126. 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.
127. Pfeifer R, Jung C, Purle S, Lauten A, Yilmaz A, Surber R, et al. Survival does not improve when therapeutic hypothermia is added to post-cardiac arrest care. *Resuscitation* 2011;82:1168-73.
128. Storm C, Nee J, Roser M, Jorres A, Hasper D. Mild hypothermia treatment in patients resuscitated from non-shockable cardiac arrest. *Emerg Med J* 2012;29:100-3.
129. Frydland M, Kjaergaard J, Erlinge D, Wanscher M, Nielsen N, Pellis T, et al. Target temperature management of 33 degrees C and 36 degrees C in patients with out-of-hospital cardiac arrest with initial non-shockable rhythm - a TTM sub-study. *Resuscitation* 2015;89:142-8.
130. Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2011;82:1162-7.



131. Horburger 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.
132. Lundbye JB, Rai M, Ramu B, Hosseini-Khalili A, Li D, Slim HB, et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2012;83:202-7.
133. Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest--a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2012;83:1427-33.
134. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013;310:1377-84.
135. Soholm H, Hassager C, Lippert F, Winther-Jensen M, Thomsen JH, Friberg H, et al. Factors Associated With Successful Resuscitation After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Temporal Trends in Survival and Comorbidity. *Ann Emerg Med* 2015;65:523-31 e2.
136. Deye N, Arrich J, Cariou A. To cool or not to cool non-shockable cardiac arrest patients: it is time for randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2013;39:966-9.
137. Lascarrou JB, Meziani F, Le Gouge A, Boulain T, Bousser J, Belliard G, et al. Therapeutic hypothermia after non shockable cardiac arrest: the HYPERION multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, superiority trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015;23:26.