

## Réanimation post-arrêt : comment gérer la température

Mélanie Luiggi<sup>1</sup>, Jean-Christophe Orban<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Réanimation médico-chirurgicale, Hôpital Pasteur 2, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, 30, avenue de la Voie Romaine, 06001 Nice cedex, France

Auteur correspondant : Dr Jean-Christophe Orban

E-mail : [orban.jc@chu-nice.fr](mailto:orban.jc@chu-nice.fr)

**Conflits d'intérêts** : aucun

### 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 polyfactorielle.
- Les dispositifs de contrôle thermique asservis à la température corporelle sont à privilégier, permettant une meilleure stabilité thermique et une moindre charge de travail du personnel infirmier.
- L'arrêt cardiaque extra-hospitalier 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.
- Les complications infectieuses, notamment pulmonaires, et métaboliques, doivent faire l'objet d'une attention particulière.

## **Introduction**

Les effets du contrôle de la température en médecine ont été rapportés très tôt par Hippocrate, qui notait que l'application de glace sur une plaie permettait de diminuer le saignement. Au début du 19<sup>ème</sup> siècle, Dominique-Jean Larrey, l'un des chirurgiens de Napoléon Bonaparte, remarquait que les blessés placés loin du feu survivaient plus longtemps. Dans les années 1930, le neurologue Temple Fay utilisa la « réfrigération » pour des patients atteints de cancers à des stades avancés [1]. En 1959, Benson rapporta l'intérêt de l'application de l'hypothermie thérapeutique à visée neuroprotective chez des patients victimes d'arrêt cardiaque réanimé [2]. Peter Safar, considéré comme le père de la réanimation cardiopulmonaire, l'utilisa largement dans ses modèles animaux, et l'hypothermie se cantonna essentiellement au domaine expérimental. Ensuite, cette thérapeutique connut un immense regain d'intérêt en 2002 avec la publication de 2 essais démontrant les effets protecteurs de l'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque extra-hospitalier [3,4].

Les raisons de contrôler la température reposent sur la constatation d'une association entre fièvre et majoration de la morbi-mortalité chez les patients cérébrolésés [5-8]. L'objectif de cette thérapeutique est alors de ne pas aggraver les lésions cérébrales induites par une hyperthermie [9]. 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 de recommandations formalisées d'experts (RFE) afin de clarifier les indications et modalités du CCT en réanimation, et particulièrement après arrêt cardiaque [10].

## **Effets protecteurs métaboliques et cellulaires de l'hypothermie**

La température corporelle résulte d'un équilibre entre thermogénèse (production de chaleur de l'organisme) et thermolyse (dissipation de chaleur de l'organisme). 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 [11-13] ;
- limitation de l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique [14] ;
- maintien des fonctions mitochondriales [15].

Tous ces mécanismes paraissent plausibles mais malheureusement, il existe peu de démonstrations cliniques probantes de ces effets. C'est le cas de l'inflammation [16] ou du stress oxydant [17]. 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 soit bénéfique [18].

### **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 intraveineuse de solutés glacés, cathéters veineux spécifiques avec circulation de liquide froid). Si ces méthodes externes étaient les plus utilisées en France [19], l'évolution de l'hypothermie thérapeutique vers le CCT a modifié le cahier des charges demandé à ces méthodes. Actuellement, des moyens permettant d'obtenir une température cible précise sont recherchés, 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) [20]. 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 du personnel infirmier 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 [21,22]. Par contre, les déviations de la température cible semblent plus fréquentes avec les méthodes de surface [23]. 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 [24-26].

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 [27]. 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 [28].

### **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 préhospitalier 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 [29]. 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 préhospitalier 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. Récemment, l'induction d'une hypothermie en préhospitalier par évaporation nasale de perfluorocarbone froid a permis de diminuer le délai d'obtention de la température cible sans pour autant améliorer le pronostic [30]. 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. Un travail australien induisait une hypothermie à 33 °C durant 12 h et rapportait une amélioration du devenir neurologique [3]. Dans le même temps, l'étude européenne 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 [31]. 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 (fibrillation ventriculaire) [32-34]. En cas de rythme non choquable (asystolie ou activité électrique sans pouls), les résultats étaient plus contrastés avec une majorité d'études ne retrouvant pas de bénéfice [32]. 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 [35]. 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 que l'on sait être délétère. 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 [36]. 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 [10] et internationales [37] 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 [38]. 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 [3,31]. Ici encore, les recommandations de l'ILCOR se sont calquées sur ces études avec une durée préconisée d'hypothermie entre 12 et 24 heures [39]. 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 [35]. 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 [40]. 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 [37].

- 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 » [10]. 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 indications du CCT après arrêt cardiaque ont été reprises dans la dernière RFE avec peu de littérature récente modifiant ses conclusions [10].

- 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 [41]. De même, l'arrêt cardiaque peropératoire 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 [42].

### **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 [43]. En ce qui concerne l'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque, plusieurs études ont montré une application très modérée malgré des

recommandations datant de 2005 [44-48] et mises à jour tous les 5 ans [37,39,49]. En France, un étude déclarative rapportait un taux d'application très important [20]. Dans les faits, ce taux se rapproche de 60 % dans un grand registre parisien [50]. Il est à noter que depuis l'étude TTM, le pourcentage d'application de l'hypothermie thérapeutique a significativement diminué [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 2 études rétrospectives importantes retrouvant une plus grand 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 surrisque 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 secondaire 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 postopératoire de l'hypothermie dans une population chirurgicale d'arrêt cardiaque peropératoire ne s'accompagnait pas de complications hémorragiques [42]. 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 qu'il s'agisse à proprement parler d'une 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 tels que le propofol et le rémifentanyl [59]. D'autre part, la période d'évaluation neurologique doit prendre en compte une possible sédation résiduelle.

## **Conclusions**

Le contrôle ciblé de la température représente l'évolution actuelle de l'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque. Elle permet une amélioration du devenir par rapport à l'absence de contrôle de la température. Il est indiqué quel que soit le rythme initial et le caractère extra ou intra-hospitalier. En pratique, la cible de température est comprise entre 32 et 36 °C et si une hypothermie est incluse dans ce contrôle, elle doit être de 24 heures. Les méthodes utilisées doivent être asservies à la température du patient (intravasculaire ou de surface) permettant une meilleure stabilité thermique et une moindre charge de travail du personnel infirmier.

## Références

- [1] Alzaga AG, Salazar GA, Varon J. Breaking the thermal barrier: Dr. Temple Fay. *Resuscitation* 2006;69:359–64.
- [2] Benson DW, Williams GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 1959;38:423–8.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Diringner 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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*
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Tømte Ø, Drægni T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 2011;39:443–9.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Boulila C, Ben Abdallah S, Marincamp A, Coic V, Lauverjat 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.
- [29] 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.
- [30] Nordberg P, Taccone FS, Truhlar A, Forsberg S, Hollenberg J, Jonsson M, et al. Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The PRINCESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:1677-1685.
- [31] 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.
- [32] 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.

- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. *Resuscitation* 2005;67:S39–S86.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Bianchin A, Pellizzato N, Martano L, Castioni CA. Therapeutic hypothermia in Italian intensive care units: a national survey. *Minerva Anestesiol* 2009;75:357–62.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Bradley SM, Liu W, McNally B, Vellano K, Henry TD, Mooney MR, et al. Temporal Trends in the Use of Therapeutic Hypothermia for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA Netw Open* 2018;1:e184511.
- [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. *Anesthesia and Analgesia* 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;128:204-10.