

## **Contrôle cible de la température en réanimation (hors nouveau-nés)**

### **Targeted Temperature Management in ICU (Newborns Except)**

**RFE commune SRLF-SFAR**  
**Société de réanimation de langue française**  
**Société française d'anesthésie et de réanimation**  
**En collaboration avec les sociétés ANARLF, GFRUP, SFMU et SFNV**  
**Association de neuroanesthésie réanimation de langue française,**  
**Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques,**  
**Société française de médecine d'urgence, Société française neurovasculaire**

**A. Cariou · J.-F. Payen · K. Asehnoune · G. Audibert · A. Botte · O. Brissaud · G. Debaty · S. Deltour · N. Deye · N. Engrand · G. Francony · S. Legriel · B. Levy · P. Meyer · J.-C. Orban · S. Renolleau · B. Vigué · L. De Saint Blanquat · C. Mathien · L. Velly**

**alain.cariou@aphp.fr**

© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Reçu le 18 décembre 2017 ; accepté le 20 décembre 2017

Texte validé par le Conseil d'administration de la SRLF et de la SFAR le 18 février 2016

#### **Coordonateur d'experts SRLF**

Alain Cariou, hôpitaux universitaires Paris-Centre (AP-HP) & université Paris-Descartes, réanimation médicale – site Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France  
Mail : alain.cariou@aphp.fr

#### **Coordonateur d'experts SFAR**

Jean-François Payen de la Garanderie, pôle anesthésie-réanimation, hôpital Michallon, boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche  
Mail : Jean-Francois.Payen@ujf-grenoble.fr

#### **Organisateurs**

SRLF : Cyrille Mathien, service de réanimation médicale. CH Mulhouse ; Laure de Saint-Blanquat, hôpital Necker-Enfants-Malades, réanimation pédiatrique polyvalente, Assistance publique-Hôpitaux de Paris

SFAR : Lionel Velly, service d'anesthésie-réanimation. Hôpital de la Timone, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille

#### **Groupe d'experts de la SRLF**

Nicolas Deye, hôpital Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Stéphane Legriel, centre hospitalier de Versailles

Bruno Levy, hôpital central, CHU de Nancy

**Groupe d'experts de la SFAR**

Gérard Audibert, CHU de Nancy  
 Nicolas Engrand, fondation Rothschild, Paris  
 Jean-Christophe Orban, hôpital Pasteur 2, CHU de Nice

**Groupe d'experts de la SFMU**

Guillaume Debaty, CHU de Grenoble

**Groupe d'experts de l'ANARLF**

Karim Asehnoune, hôpital Hôtel-Dieu, CHU de Nantes  
 Gérard Audibert, CHU de Nancy  
 Nicolas Engrand, fondation Rothschild, Paris

**Groupe d'experts du GFRUP**

Astrid Botte, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille  
 Olivier Brissaud, CHU de Bordeaux  
 Philippe Meyer, hôpital Necker-Enfants-Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris  
 Sylvain Renolleau, hôpital Armand-Trousseau, Assistance publique-Hôpitaux de Paris

**Groupe d'experts de la SFNV**

Sandrine Deltour, hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris

**Groupe de lecture**

*Comité des référentiels cliniques (SFAR)* : D. Fletcher, L. Velly, J. Amour, S. Ausset, G. Chanques, V. Compere, F. Espitalier, M. Garnier, E. Gayat, J.-Y. Lefrant, J.-M. Malinowski, B. Rozec, B. Tavernier

*Comité des référentiels et de l'évaluation (SRLF)* : L. Donetti, M. Alves, T. Boulain, Olivier, B. Rissaud, V. Das, L. De Saint, Blanquat, M. Guillot, K. Kuteifan, C. Mathien, V. Peigne, F. Plouvier, D. Schnell, L. Vong

*Conseil d'administration de la SFAR* : C. Ecoffey, F. Bonnet, X. Capdevila, H. Bouaziz, P. Albaladejo, L. Delaunay, M.-L. Cittanova Pansard, B. Al Nasser, C.-M. Arnaud, M. Beaussier, M. Chariot, J.-M. Constantin, M. Gentili, A. Delbos, J.-M. Dumeix, J.-P. Estebe, O. Langeron, L. Mercadal, J. Ripart, M. Samama, J.-C. Sleth, B. Tavernier, E. Viel, P. Zetlaoui

*Conseil d'administration de la SRLF* : P.-F. Laterre, J.-P. Mira, J. Pugin, X. Monnet, C.-E. Luyt, J.-L. Diehl, S. Dauter, J. Dellamonica, B. Levy, B. Megarbane, B. Misset, H. Outin, F. Tamion, S. Valera

**Résumé** : Récemment, l'utilisation de l'hypothermie induite a suscité un regain d'intérêt pour les patients de réanimation, en particulier chez les cérébrolésés. Le terme « contrôle ciblé de la température » (CCT) s'est maintenant imposé comme le plus approprié, s'agissant des interventions utilisées pour atteindre et maintenir un niveau spécifique de température pour chaque individu. Le CCT peut être utilisé pour prévenir la fièvre, maintenir la

normothermie ou baisser la température centrale. Ce traitement est largement utilisé dans les services de réanimation, principalement comme méthode de neuroprotection primaire. Les indications sont cependant associées à des niveaux de preuve variables fondés sur une littérature inhomogène ou même contradictoire. Notre but a été de procéder à une analyse systématique des données publiées dans le but de produire des recommandations. Nous présentons ici les

recommandations pour l'utilisation du CCT chez l'adulte et l'enfant en réanimation, développée selon la méthode GRADE (the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Ces recommandations ont été réalisées par un groupe d'experts de la Société de réanimation de langue française (SRLF), de la Société française d'anesthésie réanimation (SFAR), avec la participation de la Société française de médecine d'urgence (SFMU), du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP), de l'Association nationale de neuroanesthésie réanimation française (ANARLF) et de la Société française neurovasculaire (SFNV). Quinze experts et deux coordinateurs se sont mis d'accord pour aborder le CCT et sa mise en pratique dans cinq situations cliniques : l'arrêt cardiaque, le traumatisme crânien, l'accident vasculaire cérébral, les autres agressions cérébrales et l'état de choc. Cela a permis de produire 30 recommandations : 3 recommandations sont fortes (grade 1), 13 sont faibles (grade 2) et 14 sont des opinions d'experts. Après deux tours de vote et plusieurs amendements, un accord fort des participants a été obtenu pour la totalité des 30 (100 %) des recommandations, qui sont exposées dans le présent article.

**Mots clés :** Réanimation ; Recommandations ; CCT

**Abstract:** Over the recent period, the use of induced hypothermia has gained an increasing interest for critically ill patients, in particular in brain-injured patients. The term "targeted temperature management" (TTM) has now emerged as the most appropriate when referring to interventions used to reach and maintain a specific level temperature for each individual. TTM may be used to prevent fever, to maintain normothermia, or to lower core temperature. This treatment is widely used in intensive care units, mostly as a primary neuroprotective method. Indications are, however, associated with variable levels of evidence based on inhomogeneous or even contradictory literature. Our aim was to conduct a systematic analysis of the published data in order to provide guidelines. We present herein recommendations for the use of TTM in adult and paediatric critically ill patients developed using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) method. These guidelines were conducted by a group of experts from the French Intensive Care Society (Société de réanimation de langue française [SRLF]) and the French Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine (Société française d'anesthésie réanimation [SFAR]) with the participation of the French Emergency Medicine Association (Société française de médecine d'urgence [SFMU]), the French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies (Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques [GFRUP]), the French National Association of Neuro-Anesthesiology

and Critical Care (Association nationale de neuro-anesthésie réanimation française [ANARLF]), and the French Neurovascular Society (Société française neurovasculaire [SFNV]). Fifteen experts and two coordinators agreed to consider questions concerning TTM and its practical implementation in five clinical situations: cardiac arrest, traumatic brain injury, stroke, other brain injuries, and shock. This resulted in 30 recommendations: 3 recommendations were strong (Grade 1), 13 were weak (Grade 2), and 14 were experts' opinions. After two rounds of rating and various amendments, a strong agreement from voting participants was obtained for all 30 (100%) recommendations, which are exposed in the present article.

**Keywords:** Intensive care unit; Guidelines; Targeted temperature management

## Introduction

Les effets protecteurs de l'hypothermie sont connus de longue date. Ces effets ont été étudiés et décrits dès la fin des années 1950, puis semblent être tombés dans l'oubli pendant une vingtaine d'années, avant que les réanimateurs relancent l'intérêt de cette méthode thérapeutique<sup>1,2</sup>. Les données expérimentales montrent que l'hypothermie exerce des effets principalement neuroprotecteurs selon plusieurs mécanismes d'action :

- diminution du métabolisme cérébral permettant de rétablir une balance favorable avec le débit sanguin cérébral, lui-même diminué au décours d'une agression cérébrale<sup>3,4</sup> ;
- diminution de l'hypertension intracrânienne ;
- limitation des phénomènes d'initiation de l'apoptose, notamment de la voie d'activation des caspases, et de la nécrose<sup>5</sup> ;
- diminution du relargage local d'acides aminés neuroexcitateurs, tels le glutamate et le lactate, liée au dysfonctionnement des canaux calciques lors de l'ischémie<sup>6-8</sup> ;
- diminution de la réponse inflammatoire et du syndrome de réponse inflammatoire systémique<sup>7,9</sup> ;
- diminution de la production de radicaux libres<sup>7,10</sup> ;
- diminution de la perméabilité vasculaire et membranaire, habituellement augmentée lors des phénomènes d'ischémie<sup>11,12</sup>.

Actuellement, l'application d'une hypothermie légère à modérée ou le maintien de la normothermie sont devenus habituels en réanimation pour prévenir ou limiter l'apparition de lésions supplémentaires (essentiellement cérébrales) au cours d'une agression tissulaire. Cette modalité thérapeutique correspond à un contrôle de la température centrale du patient<sup>13</sup>. Elle peut faire appel à différents

moyens et cibler des niveaux de température différents en fonction du contexte clinique et des indications. Il convient donc d'utiliser le terme « contrôle ciblé de la température (CCT) », appellation appropriée, car elle regroupe l'ensemble des interventions qui peuvent être effectuées pour atteindre et maintenir un certain niveau de température chez un malade donné.

En fonction des situations, le niveau de température ciblé peut être différent. Le CCT peut correspondre à un traitement visant simplement à prévenir la fièvre et à maintenir la normothermie, ou à abaisser la température centrale à des niveaux variables, engendrant alors une hypothermie.

Le CCT est actuellement utilisé dans de nombreuses situations de réanimation, essentiellement dans le domaine de la neuroprotection. Les indications du CCT sont cependant associées à des niveaux de preuve hétérogènes et à une littérature riche, mais parfois contradictoire. Dans ce contexte, il est apparu utile de procéder à une évaluation des données disponibles, permettant d'élaborer des recommandations à l'intention des utilisateurs.

## Méthode

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la Société de réanimation de langue française (SRLF) et la Société française d'anesthésie réanimation (SFAR). Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini avec les coordonnateurs d'experts les questions à traiter et a désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées avec un format PICO (Patients Intervention Comparaison Outcome). L'analyse de la littérature et la formulation des recommandations ont ensuite été conduites avec la méthodologie GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation). Un niveau de preuve devait être défini pour chacune des références bibliographiques en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude. Les références bibliographiques communes à chaque critère de jugement étaient alors regroupées. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement, en tenant compte des niveaux de preuve de chacune, des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'analyse de coût... Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (il faut faire, ne pas faire... Grade 1+ ou 1-). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (il faut probablement faire ou probablement ne pas faire...

Grade 2+ ou 2-). Lorsque la littérature était inexistante, la question pouvait faire l'objet d'une recommandation sous la forme d'un avis d'experts. Les propositions de recommandations étaient présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de discordance ou d'indécision. Chaque recommandation était alors évaluée par chacun des experts et soumise à leurs cotations individuelles à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour délivrer une recommandation sur un critère, au moins 50 % des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20 % d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70 % des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'obtenir un meilleur consensus.

## Résultats

### Champs des recommandations

L'intérêt potentiel du CCT en réanimation a été identifié dans cinq situations cliniques : arrêt cardiaque (AC), traumatisme crânien (TC), accident vasculaire cérébral (AVC), autres agressions cérébrales et états de choc. Un champ supplémentaire sur les modalités pratiques de mise en œuvre du CCT a été rajouté. Quinze experts et deux coordinateurs d'experts ont accepté de réfléchir sur le sujet.

Une recherche bibliographique extensive sur les dix dernières années a été réalisée à partir des bases de données PubMed et Cochrane. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être postérieures à 2005 et en langue anglaise ou française. Une analyse spécifique de la littérature pédiatrique a été réalisée.

Après synthèse du travail des experts et application de la méthode GRADE, 30 recommandations ont été formalisées. Parmi les recommandations, 3 ont un niveau de preuve élevé (grade 1+/-), 13 un niveau de preuve faible (grade 2+/-) et, pour 14, la méthode GRADE® ne pouvait pas s'appliquer et celles-ci correspondent à un avis d'experts.

La totalité des recommandations a été soumise au groupe d'experts pour une cotation avec la méthode GRADE grid. Après deux tours de cotations et divers amendements, un accord fort a été obtenu pour 30 (100 %) des recommandations.

## 1. CCT après arrêt cardiaque

G. Debaty (Grenoble), N. Deye (Paris), A. Botte (Lille), O. Brissaud (Bordeaux)

<p><b>R1.1 - Chez les patients qui sont comateux après réanimation d'un AC extrahospitalier avec rythme initial <u>choquable</u> (FV ou TV), il faut pratiquer un CCT dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique.</b></p>
<p><b>(Grade 1+) Accord FORT</b></p>
<p><b>Argumentaire :</b> Il existe sept méta-analyses<sup>14-20</sup> et quatre revues de la littérature,<sup>13,21-23</sup> mais aucune ne sépare spécifiquement les patients avec rythme choquable des non choquables. Au final, seulement deux études concordantes dans cette population ont été retenues.<sup>27,28</sup> Ces études, l'une randomisée<sup>28</sup> et l'autre non randomisée<sup>27</sup>, ont montré un bénéfice sur le devenir neurologique pour les AC sur rythme choquable. Plusieurs études randomisées n'ont pas été prises en considération dans l'analyse pour cette recommandation : l'étude TTM<sup>29</sup>, du fait de l'absence d'un groupe sans contrôle de la température (comparaison d'un CCT à 33° C vs un CCT à 36° C) ; l'étude de Laurent et al.<sup>30</sup>, car il s'agit d'une étude combinant dialyse avec CCT versus dialyse seule versus pas de dialyse ni de CCT ; l'étude de Mori et al.<sup>31</sup>, ainsi que les études évaluant uniquement l'hypothermie préhospitalière. Il existe également de très nombreuses études observationnelles et/ou appariées en faveur du CCT dans cette population, sans étude répertoriée en défaveur du CCT. Toutes ces études sont cependant de niveau de preuve bas à très bas. Une conférence de consensus<sup>13</sup>, fondée sur la méthode GRADE et conservant également les études HACA<sup>28</sup> et Bernard<sup>27</sup>, recommande fortement le CCT par rapport à l'absence de CCT dans l'arrêt cardiaque extrahospitalier (ACEH) sur rythme choquable dans le but d'améliorer le devenir neurologique favorable. La dernière méta-analyse disponible<sup>14</sup> est également en faveur de cette recommandation.</p>

<p><b>R1.2 - Chez les patients qui sont comateux après réanimation d'un AC extrahospitalier avec rythme initial <u>non choquable</u> (aystolie ou rythme sans pouls), il faut probablement pratiquer un CCT par comparaison avec une absence de CCT dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique.</b></p>
<p><b>(Grade 2+) Accord FORT</b></p>
<p><b>Argumentaire :</b> Il existe huit méta-analyses<sup>14-20,32</sup> et quatre revues de la littérature<sup>13,21-23</sup>. Une seule d'entre elles analyse spécifiquement les rythmes non choquables.<sup>32</sup> Cette méta-analyse retrouve un bénéfice avec une diminution de la mortalité hospitalière : RR 0,86 (95 % CI : 0,76-0,99), mais une absence de différence pour le devenir neurologique : RR 0,96 (95 % CI : 0,90-1,02). Il existe une seule étude randomisée<sup>33</sup> de niveau de preuve modéré (très faible puissance) comparant les patients traités par CCT par rapport à ceux non traités ne montrant pas de différence entre les deux groupes. La majorité des études observationnelles de bas à très bas niveau de preuve ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes. Plus récemment, quelques études sont en faveur du CCT dans cette population<sup>34-36</sup>, mais la majorité des études ne retrouve pas de bénéfice à l'hypothermie thérapeutique<sup>37-42</sup>. Compte tenu du pronostic sombre dans cette population, rendant un éventuel bénéfice thérapeutique plus difficile à observer, de l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles, de l'absence d'études de niveau de preuve suffisant en défaveur du CCT et de l'existence d'études soit neutres, soit favorables, le CCT peut être recommandé dans cette population de manière comparable à la population avec rythme initial choquable.</p>

<p><b>R1.3 - Chez les patients qui sont comateux après réanimation d'un AC intrahospitalier, il faut probablement pratiquer un CCT dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique.</b></p>
<p><b>(Avis d'experts)</b></p>
<p><b>Argumentaire :</b> Il n'existe aucune étude randomisée dans cette population. Seules quatre études ont inclus des patients avec AC intrahospitalier, mais il n'était pas possible d'individualiser spécifiquement cette population<sup>41,43-45</sup>. En analysant uniquement les études avec des populations mixtes d'AC intra- et extrahospitalier, les résultats sont soit en faveur d'un CCT<sup>35,46,47</sup>, soit sans différence statistique<sup>38,41,43-45</sup>. Le niveau de preuve est bas ou très bas.</p>

**R1.4 - Chez les patients traités par CCT après AC, il faut probablement cibler un niveau de température entre 32 et 36° C dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique.**

**(Grade 2+) Accord FORT**

**Argumentaire :** il existe deux études concordantes de niveau de preuve élevé répondant spécifiquement à cette question : une étude randomisée de haut niveau de preuve, analysant 939 patients et ne retrouvant pas de différence significative de devenir entre 33 et 36° C<sup>29</sup> et une méta-analyse<sup>14</sup>. La méta-analyse inclut six études randomisées, comparant différents niveaux de température<sup>28-30,33</sup>. Elle conclut que le CCT ciblant une température inférieure à 34° C améliore le devenir en comparaison avec l'absence complète de CCT, mais qu'aucune différence n'est retrouvée entre un CCT inférieur à 34° C et un CCT ciblant 36° C. L'étude de Lopez et al.<sup>48</sup>, n'a pas été retenue dans l'analyse, car elle comparait un CCT avec une cible à 32° C versus 34° C, avec un effectif de patients très limité. Une autre étude de bas niveau de preuve n'a pas été retenue : elle montrait un bénéfice d'un CCT à 32-34° C, mais par rapport à une normothermie inférieure à 37,5° C<sup>49</sup>. Toutes les études ancillaires de l'étude TTM<sup>29</sup> n'ont également pas été retenues pour ne pas comptabiliser deux fois les mêmes patients. De plus, aucune de ces sous-études de TTM n'a montré de différence significative entre 33 et 36° C, sauf une possible tendance défavorable à 33° C dans le groupe des patients présentant un choc à l'admission.<sup>50</sup> Au total, les niveaux de température ciblés dans les études cliniques post-AC s'échelonnent entre 32 et 36° C, sans qu'il soit possible de déterminer la valeur optimale de température pour ce CCT.

**R1.5 - Parmi les méthodes de CCT disponibles en préhospitalier, chez les patients traités par CCT après AC, il ne faut probablement pas débiter le CCT par perfusion de solutés froids pendant le transport vers l'hôpital dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique.**

**(Grade 2-) Accord FORT**

**Argumentaire :** Plusieurs études randomisées ont montré que la perfusion préhospitalière de solutés froids n'est pas associée à une amélioration du pronostic neurologique, que la perfusion soit réalisée pendant la réanimation cardio-pulmonaire ou après reprise d'une activité circulatoire spontanée<sup>51-55</sup>. Dans une étude randomisée de haut niveau de preuve<sup>56</sup>, la perfusion préhospitalière de NaCl à 4° C était associée à une augmentation des récurrences d'AC après reprise d'activité circulatoire spontanée (RACS) et à une augmentation des œdèmes pulmonaires. Il existe peu d'études évaluant d'autres méthodes de refroidissement en préhospitalier permettant de conclure à l'efficacité de ces méthodes<sup>27,47,57</sup>. Ces autres modalités de refroidissement, pouvant entraîner une réduction du délai d'obtention de la température cible, sont insuffisamment étudiées à ce jour pour conclure à leur influence sur le pronostic. La pertinence du délai pour atteindre la température cible est abordée dans la question 6.1. Tout épisode d'hyperthermie post-RACS semble délétère sur le devenir neurologique et peut être contrôlée par un CCT<sup>58,59</sup>.

**R1.1 pédiatrique - Chez les enfants comateux après réanimation d'un AC intra- ou extrahospitalier sur rythme non choquable ou choquable, il faut probablement effectuer un CCT avec pour objectif la normothermie pour améliorer le pronostic neurologique.**

**(Avis d'experts)**

**R1.2 pédiatrique - Chez les enfants comateux après réanimation d'un AC extrahospitalier sur rythme non choquable ou choquable, il ne faut probablement pas pratiquer un CCT avec pour objectif de température entre 32 et 34° C dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique.**

**(Grade 2–) Accord FORT**

**Argumentaire** : Il existe une seule étude randomisée<sup>60</sup>, incluant 270 enfants (2 jours–18 ans) en post-AC extrahospitalier, qui a comparé 142 enfants traités par hypothermie (HT) thérapeutique (température cible 33° C) à 128 enfants avec un CCT (36–37,5° C) pendant 5 jours : les résultats ont montré l'absence de différence significative de survie avec bon pronostic neurologique entre les deux groupes. Dans cette population, l'étiologie de l'AC était dans 72 % cas hypoxique, ce qui pourrait expliquer la différence avec les études chez les adultes.<sup>29</sup> Dans une étude récente, un objectif de température centrale (< 32° C), après arrêt cardiorespiratoire, semble associé à une augmentation de la mortalité<sup>61</sup>. Les autres études sont des études rétrospectives ou prospectives, avec un faible nombre de patients, incluant des enfants en post-AC extra- et intrahospitalier d'étiologies cardiaque et respiratoire confondues, mais essentiellement anoxiques. L'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) et l'American Heart Association (AHA) recommandaient, depuis 2005, de considérer l'utilisation de l'HT si un enfant reste comateux après une réanimation post-AC<sup>62,63</sup>, mais ces recommandations ont été extrapolées aux études adultes et aux études néonatales dans l'asphyxie périnatale. Les dernières publications de l'ILCOR<sup>64</sup> s'appuient cependant sur la publication de Moler et al.<sup>60</sup> de 2015.

## 2. CCT après traumatisme crânien

**B. Vigué (Paris), G. Francony (Grenoble), O. Brissaud (Bordeaux), P. Meyer (Paris)**

**R2.1 - Chez les patients traumatisés crâniens graves, il faut probablement pratiquer un CCT entre 35 et 37° C dans le but de prévenir l'hypertension intracrânienne.**

**(Grade 2+) Accord FORT**

**Argumentaire** : Dans une série cas-témoins de traumatisés crâniens graves, Puccio et al.<sup>65</sup> montrent que les patients ayant bénéficié d'un CCT à 36–36,5° C, dans les 72 heures du traumatisme crânien (TC), présentaient des valeurs moyennes de pression intracrânienne (PIC) plus basses et moins d'épisodes d'HTIC (PIC > 25 mmHg) que les patients sans objectif de contrôle thermique.

Par ailleurs, plusieurs séries de cas cliniques<sup>66–68</sup> montrent une corrélation entre température centrale, température cérébrale et niveaux de PIC. Cependant, il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée démontrant qu'un CCT à 35–37° C chez les patients traumatisés crâniens graves est associé à une prévention de l'hypertension intracrânienne (HTIC).

**R2.2 - Chez les patients traumatisés crâniens graves, il faut probablement pratiquer un CCT entre 35 et 37° C dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique.**

**(Grade 2+) Accord FORT**

**Argumentaire** : La présence d'une hyperthermie chez les patients traumatisés crâniens est associée à une mortalité plus élevée<sup>69,70</sup>, un pronostic neurologique défavorable<sup>69–72</sup>, des durées de séjour en réanimation et à l'hôpital plus longues<sup>69,73,74</sup>. Cependant, une cohorte prospective de patients cérébrolésés (dont 65 % de TC) ayant bénéficié d'un CCT n'a pas retrouvé d'amélioration du devenir neurologique, comparée à un groupe témoin historique<sup>75</sup>. Il n'existe à ce jour aucune étude randomisée contrôlée démontrant qu'un CCT chez les patients TC graves est associé à une amélioration du pronostic neurologique, à une diminution de la mortalité ou de la durée de séjour. Cependant, la gravité du pronostic d'un TC associé à l'hyperthermie impose, en l'absence d'autres preuves, de recommander un CCT entre 35 et 37° C.

Par ailleurs, des études à haut niveau de preuve<sup>76–80</sup> et des méta-analyses<sup>81–83</sup>, tant chez l'adulte que chez l'enfant, ne montrent aucun bénéfice en termes de mortalité ou de devenir neurologique à l'application d'une HT entre 32 et 35° C comparée à la normothermie sur des populations de patients TC graves, avec ou sans HTIC. Ces résultats soulignent l'échec du concept de neuroprotection par HT chez les patients TC graves.

**R2.3 - Chez les patients traumatisés crâniens avec HTIC, malgré un traitement médical bien conduit, il faut probablement pratiquer un CCT entre 34 et 35° C dans le but de faire baisser la pression intracrânienne.**

(Grade 2+) Accord FORT

**Argumentaire** : Il existe plusieurs études de bon niveau faisant état d'une baisse de la PIC en HT<sup>81,76,84-90</sup>. D'autres études ne confirment pas cet effet<sup>77</sup>, voire rapportent une augmentation des PIC pendant l'hypothermie<sup>77</sup> ou un rebond au réchauffement<sup>75</sup>. Polderman et al.<sup>90</sup> ont montré chez 136 patients (64 barbituriques + hypothermie vs 72 barbituriques) la supériorité de l'HT par rapport aux barbituriques seuls dans le traitement de l'HTIC : pas de craniectomie; réduction de la mortalité. Dans l'étude Eurotherm<sup>91</sup>, seule étude randomisée multicentrique dans une population de patients TC présentant une HTIC supérieure à 20 mmHg, avec 195 patients avec CCT 32–35° C versus 192 patients en normothermie, il a été plus facile de contrôler la PIC chez les patients du groupe CCT : les barbituriques ont été utilisés chez 41 patients contrôles versus 20 patients CCT. Cependant, plusieurs études font état d'une absence de gain clinique supplémentaire à diminuer la température en cas d'échec à 34° C. Ainsi Shiozaki et al.<sup>95</sup>, chez 22 patients TC graves, ne montraient-ils pas de bénéfice supplémentaire sur la PIC à diminuer la température à 31° C en cas d'HTIC persistante à 34° C. Concernant le monitoring multimodal, la PtiO<sub>2</sub><sup>96</sup> et les marqueurs du métabolisme cérébral<sup>66</sup> ne montrent pas de bénéfice à une hypothermie inférieure à 35° C, voire même un probable effet délétère sur ces paramètres<sup>96</sup>. Le CCT entre 32 et 35° C pour traiter une HTIC peut entraîner des effets secondaires proportionnels à la durée et à la profondeur de l'hypothermie. Certaines études montrent une augmentation significative des pneumopathies alors qu'aucune méta-analyse n'a confirmé ce résultat<sup>81,82</sup>.

Le recours à l'hypothermie doit être adapté dans sa durée au prorata de la persistance de l'HTIC. Dans une étude avec 215 TC graves, une durée d'hypothermie de cinq jours a permis un meilleur contrôle de la PIC et un meilleur devenir neurologique par rapport à une durée d'hypothermie de deux jours. De plus, le réchauffement après cinq jours provoque moins de rebond d'HTIC qu'après deux jours<sup>94</sup>.

La méta-analyse de McIntyre et al.<sup>93</sup> va dans le même sens, rapportant une perte de tout bénéfice sur le pronostic quand l'hypothermie est de courte durée (24 heures).

Enfin, la survenue d'épisodes d'HTIC chez un patient TC est un facteur indépendant de mauvais pronostic. Les études cliniques ayant testé l'HT dans le cadre du traitement de l'HTIC rapportent une amélioration du devenir<sup>83,84,88,92</sup>. Cependant, l'étude Eurotherm<sup>91</sup> a montré un effet négatif du CCT sur le devenir neurologique à six mois : OR de pronostic défavorable après ajustement = 1,53 (1,02–2,30) ( $p = 0,04$ ) ; devenir favorable (GOS-E score 5 à 8) de 26 % dans le groupe CCT 32–35 versus 37 % des patients du groupe témoin ( $p = 0,03$ ). Dans cette étude, l'HTIC était modérée (20 à 30 mmHg), d'une durée minimale courte (5 minutes) et l'HT intervenait avant les traitements habituellement requis de l'HTIC (osmothérapie). Ces éléments rendent difficile l'analyse des résultats de l'étude Eurotherm sur le devenir neurologique.

**R2.1 pédiatrique - Chez l'enfant traumatisé crânien grave, il faut faire un CCT visant à maintenir une normothermie.**

(Avis d'experts)

**R2.2 pédiatrique - Chez l'enfant traumatisé crânien grave, il ne faut pas induire de CCT avec pour but d'obtenir une hypothermie thérapeutique entre 32 et 34° C pour améliorer le pronostic ou contrôler l'HTIC.**

(Grade 1–) Accord FORT

**Argumentaire** : Une étude randomisée avec 225 patients<sup>75</sup> et un essai randomisé terminé précocement pour futilité incluant 77 patients<sup>78</sup> permettent de conclure à l'absence de bénéfice d'une hypothermie modérée en termes de pronostic. Une étude post hoc à partir de la série de Hutchison et al.<sup>97</sup> fait apparaître une plus grande incidence d'hypotension artérielle et de pression de perfusion cérébrale basse chez les enfants soumis à une hypothermie modérée (32–34° C). Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée sur l'intérêt du CCT chez l'enfant ayant subi un TC grave ni sur l'effet de ce CCT sur le contrôle de l'HTIC dans ces conditions. Une étude rétrospective sur 117 enfants a montré en analyse multivariée, dans différents modèles de régression logistique, une corrélation entre l'hyperthermie précoce chez l'enfant ayant un TC grave et la sévérité de l'évolution (Glasgow Coma Scale Score plus bas à la sortie de la réanimation pédiatrique : OR : 4,7 ; IC : 1,4–15,6 ; durée d'hospitalisation en réanimation : OR : 8,5 ; IC : 2,8–25,6)<sup>98</sup>. L'argumentaire adulte rapportant une limitation de l'HTIC par l'utilisation du CCT apparaît aux experts pédiatres applicable à l'enfant.



### 3. CCT dans le cadre de l'accident vasculaire cérébral grave

G. Audibert (Nancy), S. Deltour (Paris), S. Renolleau (Paris), P. Meyer (Paris)

#### R3.1 - Chez les patients à la phase aiguë d'un AVC ischémique grave, il faut probablement pratiquer un CCT ciblant la normothermie.

(Avis d'experts)

**Argumentaire** : L'hyperthermie est une complication fréquente (> 50 %) chez les patients en phase aiguë d'un accident ischémique cérébral (AIC), et sa corrélation avec le mauvais pronostic fonctionnel a bien été validée. Cependant, l'intérêt d'une HT n'est pas démontré à ce jour : six études randomisées évaluant l'hypothermie à la phase aiguë d'un AIC (33–35° C selon les études) ont été recensées<sup>99-104</sup>. Les effectifs étaient réduits et les biais méthodologiques, nombreux. Une seule étude<sup>104</sup> s'est intéressée à l'AIC grave (NIHSS > 15). Deux études randomisées sont en cours : EuroHYP-1<sup>105</sup> évalue l'intérêt d'une hypothermie (34–35° C) maintenue 24 heures dans l'AIC récent sur le devenir neurologique à trois mois ; ICTuS 2/3<sup>106</sup> évalue l'hypothermie endovasculaire initiée dans les deux heures de la thrombolyse. L'utilisation systématique d'antipyrétiques chez le patient hyperthermique est préconisée (ANAES 2002), sans que la preuve sur le devenir neurologique et la mortalité ne soient démontrées. La méta-analyse de Ntaios et al.<sup>107</sup> des quatre principaux essais randomisés<sup>108-111</sup> ne retrouve aucune différence sur la mortalité et le devenir neurologique entre hypothermie et hyperthermie (> 38° C).

#### R3.2 - Chez les patients comateux avec hématome intraparenchymateux spontané, il faut probablement réaliser un CCT entre 35 et 37° C pour faire baisser la pression intracrânienne.

(Avis d'experts)

**Argumentaire** : Des études observationnelles montrent que la fièvre est un facteur de mauvais pronostic neurologique chez l'homme après hématome intraparenchymateux (HIPS)<sup>112,113</sup>. Cependant, les études ayant évalué l'intérêt d'un CCT sont peu nombreuses, en majorité observationnelles, avec des effectifs de petite taille et une méthodologie insuffisante. Deux études observationnelles ont employé une hypothermie modérée à 35° C, prolongée sur huit à dix jours : elles montrent un effet favorable sur la PIC, mais ne permettent aucun jugement sur la modification éventuelle du pronostic neurologique<sup>114,115</sup>. Une étude cas-témoin a employé un CCT à 37° C sans mettre en évidence un effet sur le pronostic neurologique en sortie de réanimation ; en revanche, il y a eu une prolongation de la durée de ventilation artificielle et de séjour en réanimation<sup>116</sup>. Un essai randomisé (CINCH trial)<sup>117</sup> est en cours : il compare à un groupe témoin l'effet d'une hypothermie modérée à 35° C, pendant huit jours, chez des patients porteurs d'un HIPS volumineux (entre 25 et 64 ml). Les critères de jugement porteront sur la croissance de l'hématome et de l'œdème périlésionnel et sur le pronostic neurologique à six mois.

#### R3.3 - Chez les patients comateux avec une hémorragie sous-arachnoïdienne, il faut probablement réaliser un CCT pour faire baisser la pression intracrânienne et/ou améliorer le pronostic neurologique.

(Avis d'experts)

**Argumentaire** : Plusieurs études observationnelles, avec des effectifs larges de patients, montrent que la fièvre est un facteur de mauvais pronostic neurologique après hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA)<sup>118-120</sup>. Cependant, les études interventionnelles dans ce contexte sont limitées<sup>121-125</sup> avec des effectifs de petite taille et une méthodologie insuffisante. Elles montrent un effet modeste mais significatif pour diminuer la PIC. Elles suggèrent aussi une amélioration du pronostic neurologique à 12 mois, soit par le maintien de la normothermie, soit par le recours à l'hypothermie (32–34° C) dans le cadre du traitement de l'HTIC réfractaire. Un seul essai randomisé contrôlé<sup>123</sup> a évalué l'intérêt de la normothermie (CCT à 36,5° C) versus le traitement conventionnel de la fièvre au-dessus de 37,9° C : il a inclus un mélange de patients avec HSA et de patients avec HIPS et ne permet pas de conclusion pour aucune des deux pathologies. Plusieurs études observationnelles, avec des effectifs de patients importants, montrent que la fièvre est un facteur de mauvais pronostic neurologique chez l'homme après HSA<sup>118-120</sup>.

**R3.1 pédiatrique - Chez l'enfant présentant une hémorragie sous-arachnoïdienne, il faut probablement faire un CCT avec une température cible entre 36 et 37,5° C dans le but de limiter l'HTIC.**

(Avis d'experts)

**Argumentaire :** Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée rapportant l'utilisation de l'HT ou du CCT chez l'enfant présentant un AVC, un HIPS et/ou une HSA. Il existe un cas rapporté de diminution de la PIC sous HT (34° C pendant 4 jours) après chirurgie évacuatrice d'un hématome cérébral chez un enfant de 2,5 ans<sup>126</sup> et deux cas de 18 patients dans une étude rétrospective observationnelle, où le CCT (limitation de la fièvre) et l'HT ont été utilisés<sup>127</sup>. L'argumentaire dans la population adulte concernant l'HSA sur la limitation de l'HTIC par le CCT peut, selon les experts pédiatres, s'appliquer à l'enfant.

#### 4. CCT dans le cadre d'autres agressions cérébrales (méningite, état de mal épileptique)

S. Legriél (Versailles), N. Engrand (Paris), O. Brissaud (Bordeaux), S. Renolleau (Paris)

**R4.1 - Chez les patients avec un état de mal épileptique réfractaire ou superrefractaire, persistant sous anesthésie générale, il faut probablement faire un CCT entre 32 et 35° C pour contrôler l'activité épileptique.**

(Avis d'experts)

**Argumentaire :** Tandis que les études expérimentales<sup>128-136</sup> montrant les effets bénéfiques de l'hypothermie sont nombreuses, les effets de l'hypothermie ont été très peu étudiés chez l'homme au cours de l'état de mal épileptique, sauf au cours de l'état de mal épileptique réfractaire ou superrefractaire (évoluant depuis plus de 24 heures), persistant en dépit de doses maximales recommandées de traitements antiépileptiques et anesthésiques. Dans ces conditions, plusieurs cas ont été rapportés, montrant que l'adjonction d'un CCT (32 à 35° C) pendant 24 heures en moyenne était associé à un meilleur contrôle de l'activité épileptique électrique et facilitait l'obtention d'un tracé électroencéphalographique de type suppression-burst<sup>137-140</sup>.

**R4.2 - Chez les patients dans le coma, avec une méningite ou une méningo-encéphalite, il ne faut probablement pas pratiquer de CCT lorsque la fièvre est bien tolérée.**

(Avis d'experts)

**Argumentaire :** Il n'y a pas d'étude interventionnelle sur l'effet du traitement de l'hyperthermie sur le pronostic. Les seules études disponibles étudient, de façon observationnelle, le pronostic en fonction de la température maximale initiale lors de l'hospitalisation en réanimation des patients atteints de méningite ou d'encéphalite. L'étude de Saxena et al.<sup>141</sup> reposait sur les données de deux bases de données de réanimation : Nouvelle-Zélande/Australie et Royaume-Uni. L'étude a montré que, pour les patients avec une infection du SNC, un pic thermique élevé à j1 n'augmentait pas la mortalité hospitalière, alors que pour les AIC, HSA, HIP et TC, un pic supérieur à 39° C ou inférieur 37° C était associé à une augmentation de la mortalité. La répartition entre méningite et encéphalite n'était pas connue. L'étude de Fernandes et al.<sup>142</sup> visait à déterminer les facteurs de mauvais pronostic en cas de méningite bactérienne aiguë. Elle a montré des résultats contradictoires, puisque la présence d'un pic de température supérieur à 38,2° C dans les 24 premières heures était associé à une augmentation de la mortalité, mais que l'analyse multivariée retrouvait au contraire une diminution du risque de mauvais pronostic (décès ou séquelle neurologique sévère) en cas de fièvre. L'étude de De Jonge et al.<sup>143</sup> était une revue systématique visant également à déterminer les acteurs de mauvais pronostic chez l'enfant, mais sans analyse quantitative. Elle montrait un résultat en apparence opposé, puisque la fièvre supérieure à 40° C et prolongée (deux à neuf jours) était un facteur de mauvais pronostic. Une étude à partir des mêmes bases de données que celles dans l'étude de Saxena et al.<sup>141</sup> sur 636 051 patients hospitalisés en réanimation (toutes causes confondues), dont 132 274 pour infection grave, a trouvé des résultats similaires : en l'absence d'infection, le pronostic était meilleur quand le pic thermique des 24 premières heures était entre 37,5 et 37,9° C, alors qu'en cas d'infection, le pronostic était meilleur si le pic thermique des 24 premières heures était entre 38 et 38,4° C (base de données Royaume-Uni)

ou entre 39 et 39,4° C (base de données NZ/A) ; ce qui suggère un rôle protecteur de la fièvre précoce en cas d'infection. La fièvre est connue pour participer à la réponse protectrice contre l'hôte<sup>141</sup> et pour la réplication de *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae* est inhibée à des températures correspondant à la fièvre<sup>141</sup>. Par ailleurs, la fièvre précoce pourrait permettre un diagnostic et donc une prise en charge plus rapides<sup>142</sup>. Enfin, une récente étude a montré que le fait de traiter par paracétamol les patients hospitalisés en réanimation pour infection permettait de faire baisser de 0,28° C la température moyenne quotidienne (0,19–0,37° C), mais ne réduisait ni la mortalité, ni la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital<sup>144</sup>. Toutefois, on ignore encore si l'absence de fièvre est un critère de gravité (patient incapable d'élever sa température) ou si la fièvre elle-même favorise efficacement la lutte anti-infectieuse. On ignore également si l'évolution de la fièvre au cours de la prise en charge est corrélée avec le pronostic. On notera de plus que les études de Saxena et al.<sup>141</sup> et de Fernandes et al.<sup>128,134–136</sup> se sont intéressées au pic thermique précoce, c'est-à-dire au moment où le rôle potentiellement anti-infectieux de la fièvre est le plus important, alors que l'étude de de Jonge et al. a suggéré un rôle néfaste de la fièvre prolongée, c'est-à-dire au moment du risque plus élevé d'HTIC et d'ischémie cérébrale. Finalement, aucun essai ne permet de dire si le traitement de la fièvre en cas de méningite ou de méningo-encéphalite améliore ou non le pronostic.

**R4.3 - Chez les patients dans le coma avec une méningite bactérienne, en absence d'HTIC, il ne faut probablement pas pratiquer d'hypothermie, en comparaison avec une normothermie, dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique.**

(Avis d'experts)

**Argumentaire :** Il n'existe qu'une seule étude s'intéressant aux patients en réanimation avec méningite bactérienne, celle de Mourvillier et al.<sup>145</sup>. Celle-ci concluait au potentiel effet délétère de l'hypothermie, mais il existait un biais de confusion avec le nombre de chocs septiques à l'inclusion, qui était plus fréquent dans le groupe hypothermie et qui était aussi un facteur indépendant de mortalité. De plus, il existait des biais méthodologiques importants : l'HTIC n'était pas prise en compte pour l'inclusion dans l'étude et pour la durée de l'hypothermie, seulement 28 % des patients étaient sédatisés, et seul le groupe hypothermie avait reçu 2 400 ml de sérum salé (médiane). Quarante-vingt-sept pour cent des patients avaient reçu des corticoïdes dans les deux groupes.

**R4.4 - Chez les patients dans le coma avec une méningite bactérienne et une HTIC, il faut probablement pratiquer une hypothermie, en comparaison avec une normothermie, dans le but d'améliorer la survie avec un bon pronostic neurologique.**

(Avis d'experts)

**Argumentaire :** Il existe principalement une étude clinique qui s'est intéressée aux patients dans le coma avec une méningite bactérienne et une HTIC, celle de Kutleša et al.<sup>146</sup>. Celle-ci concluait à un effet favorable de l'hypothermie, avec une prise en compte indirecte de l'HTIC pour l'inclusion et la durée de l'hypothermie, mais le groupe témoin était historique. L'hypothermie était induite par sérum salé (quantité inconnue), puis entretenue par CVVHF (continuous veno-venous hemofiltration). Les températures effectivement atteintes dans les deux groupes étaient inconnues. L'analyse statistique était de faible valeur. Cette étude comprenait probablement les dix patients d'une étude préliminaire (dates recouvrantes, mêmes modalités d'hypothermie)<sup>147</sup> dont l'intérêt principal était de montrer l'amélioration des critères indirects d'HTIC (diamètre de la tête du nerf optique, *breath holding index*) et d'oxygénation cérébrale (index oxygène/lactate jugulaire). En revanche, il existe un doute sur un éventuel traitement concomitant par dexaméthasone dans l'étude de Kutleša et al.<sup>146</sup>, puisque sept patients sur dix en avaient reçu dans l'étude de Lepur et al.<sup>147</sup>. On peut noter que, dans cet essai, l'hypothermie était réalisée après j2, c'est-à-dire à une période de risque d'HTIC élevé, alors que, dans l'essai de Mourvillier et al.<sup>145</sup>, elle était réalisée dès j1 (cf. recommandation 4.3). Un cas clinique a été rapporté avec une évolution favorable<sup>148</sup>. Dans ce cas, l'hypothermie à 35–36° C avait permis le contrôle de l'HTIC réfractaire, mais en association avec de fortes doses de thiopental. Deux petites séries d'encéphalites virales graves avec HTIC traitées par hypothermie ( $n = 11$  et  $n = 3$ ) ont également été rapportées par Kutleša et al.<sup>149,150</sup>, avec le même protocole d'hypothermie que pour les méningites et des devenir assez favorables. Douze cas d'encéphalite virale avec HTIC favorablement traités par hypothermie (avec ou sans corticothérapie) ont également été rapportés<sup>151–156</sup>.

**R4.1 pédiatrique - Chez l'enfant présentant un état de mal épileptique, il faut probablement réaliser un CCT (normothermie) à visée neuroprotectrice.**

(Avis d'experts)

**Argumentaire** : Il existe très peu de littérature concernant l'hypothermie et le CCT dans les autres agressions aiguës de l'enfant (EME (état de mal épileptique), méningites, méningo-encéphalites). Quelques cas cliniques d'EME réfractaire ou superréfractaire mis sous hypothermie<sup>162-164</sup> et d'encéphalite<sup>152,165</sup> sont rapportés, mais ne permettent pas d'émettre de recommandation sur l'hypothermie dans ces indications. Une étude rétrospective observationnelle concernant 43 patients très hétérogènes (encéphalites et encéphalopathies — virus, hyperthermie majeure, choc, EME)<sup>166</sup> compare des patients en normothermie (16 patients) versus des patients en hypothermie (27 patients) et leur score CPC à 12 mois. Le score était meilleur après hypothermie si celle-ci était commencée dans les 12 heures. Les données rapportées dans la population adulte concernant le CCT visant la normothermie au cours de l'EME peuvent, selon les experts pédiatres, s'appliquer à l'enfant.

**5. CCT dans le cadre des états de choc (choc cardiogénique, choc septique)**

**B. Levy (Nancy), K. Asehnoune (Nantes), A. Botte (Lille), O. Brissaud (Bordeaux)**

**R5.1 - Chez les patients en choc cardiogénique, il ne faut probablement pas pratiquer un CCT ciblant une température inférieure à 36° C dans le but d'améliorer la survie.**

(Grade 2-) Accord FORT

**Argumentaire** : Les quatre études publiées s'adressant à cette question ont un niveau de preuve faible<sup>167-170</sup> et investiguent les effets de l'hypothermie modérée. Il s'agit soit d'études prospectives versus un groupe historique, soit d'études rétrospectives ou non randomisées. Le nombre total de patients inclus dans ces quatre études est faible. Les seules conclusions possibles sont que l'hypothermie dans le cadre du choc cardiogénique est faisable et n'est pas associée à une incidence accrue d'effets indésirables. Une étude prospective s'adressant à cette question est en cours (clinical trial.gov - NCT01890317).

**R5.2 - Chez les patients en choc septique, il ne faut probablement pas pratiquer un CCT ciblant une température inférieure à 36° C dans le but d'améliorer la survie.**

(Grade 2-) Accord FORT

**R5.3 - Chez les patients en choc septique, il faut probablement pratiquer un CCT ciblant la normothermie dans le but d'améliorer l'hémodynamique.**

(Grade 2+) Accord FORT

**Argumentaire** : Les cinq études publiées sont randomisées en double insu<sup>171-174</sup>. Trois d'entre elles (AINS vs placebo) n'ont pas pour objectif principal d'évaluer le CCT versus pas de CCT, mais les AINS versus un placebo (proportion importante de patients non fébriles inclus dans les deux groupes comparés<sup>171,172,174</sup>. La cinquième a évalué l'acétaminophène versus placebo chez des patients fébriles<sup>144</sup>. Le niveau de preuve est donc faible, et ces travaux montrent que les antipyrétiques sont efficaces pour contrôler la température sans effets secondaires rapportés. Il n'existe pas de différence en termes de mortalité, de statut hémodynamique ou du nombre de jours en réanimation entre les groupes. L'étude de Schoertgen et al.<sup>173</sup> est la seule étude à évaluer le CCT (par comparaison à l'absence de CCT). La dose de vasopresseurs (objectif principal) est significativement diminuée dans le groupe CCT ainsi que le nombre de jours en choc. Par contre, malgré une diminution de la mortalité (objectif secondaire) à j14 dans le groupe CCT, il n'y a pas de différence de mortalité à la sortie de la réanimation et de l'hôpital. Le CCT améliore l'hémodynamique dans une étude<sup>173</sup> méthodologiquement bien faite, dans laquelle la mortalité est un objectif secondaire. Par ailleurs, l'ensemble des études conclut que le CCT dans le cadre du choc septique est faisable et n'est pas associé à une incidence accrue d'effets indésirables.

## 6. Modalités de mise en œuvre et surveillance du CCT

N. Deye (Paris), J.-C. Orban (Nice), A. Botte (Lille), S. Renolleau (Paris)

**R6.1 - Chez les patients traités par CCT, il faut utiliser des méthodes asservies à la température corporelle par comparaison aux méthodes non asservies dans le but d'améliorer la qualité du CCT.**

(Grade 1+) Accord FORT

**Argumentaire :** La recommandation s'appuie principalement sur les données rapportées dans la population homogène de patients en post-AC, population dans laquelle les études sont le plus nombreuses. Le critère de « qualité du CCT » retenu est la stabilité de la température mesurée durant la phase de maintien du CCT dans la cible thermique. Cette stabilité est chiffrée par les écarts de la température centrale par rapport à la cible de CCT choisie. Dans les études retenues, on retrouve constamment une meilleure efficacité des méthodes asservies, principalement sur la phase de maintien de l'hypothermie. À l'inverse, cet effet bénéfique sur la phase d'induction du CCT apparaît variable (car dépendant finalement de la température initiale du patient, elle-même corrélée au pronostic). Il en est de même pour les critères « nombre de patients atteignant la température cible » et « contrôle du réchauffement ». L'incidence d'*overcooling/overshooting* (température estimée par les auteurs trop basse, donc dangereuse) n'est pas systématiquement différente entre méthodes asservies versus non asservies dans toutes les études évaluées. L'ensemble des études retenues est de trois études randomisées de niveau de preuve haut<sup>175</sup> à modéré<sup>176,177</sup> et de nombreuses études non randomisées de niveau de preuve bas à très bas (hétérogénéité, puissance faible, pas d'appariement), mais cependant concordantes. Concernant le devenir neurologique, les résultats sont discordants : une étude de niveau de preuve élevé ne retrouve qu'une tendance en faveur des méthodes asservies<sup>175</sup> ; deux études de niveau de preuve modéré sont soit négatives<sup>176</sup>, soit positives sur la survie (CPC non rapporté)<sup>177</sup> ; quatre études de faible niveau de preuve sont discordantes<sup>178-181</sup>. Au total, ces méthodes asservies permettent une meilleure qualité du CCT, mais leur effet sur la survie avec bon pronostic neurologique n'est pas définitivement établi.

**R6.2 - Chez les patients traités par CCT, il faut probablement contrôler la vitesse du réchauffement.**

(Avis d'experts)

**Argumentaire :** En post-AC, l'effet du réchauffement n'est pas dissociable des autres paramètres de qualité du CCT : induction et maintien. Aucune étude randomisée n'a évalué ce paramètre indépendamment. Les études retenues sont deux études randomisées<sup>175,176</sup>. L'une possède un niveau de preuve élevé<sup>175</sup>. Cependant, le réchauffement est évalué globalement dans la qualité du CCT, et les vitesses de réchauffement ne sont pas statistiquement différentes entre réchauffement contrôlé et réchauffement passif. La seconde étude randomisée et contrôlée ne retrouve pas de différence, mais aucun détail chiffré n'est donné<sup>176</sup>. Enfin, on retrouve une vitesse de réchauffement et un temps pour atteindre la normothermie significativement différents en cas de réchauffement contrôlé dans les études non randomisées, mais celles-ci ont un niveau de preuve bas<sup>180-182</sup>. Le rebond ou fièvre postréchauffement n'est pas constamment diminué statistiquement dans le réchauffement contrôlé<sup>175,181,183,184</sup>. Toutes les études ne retrouvent aucune association statistique après ajustement entre réchauffement et devenir<sup>175,181,183,185,186</sup>. Dans le contexte du TC et de l'AVC, une vitesse de réchauffement moins élevée semble un facteur important en faveur d'une meilleure qualité du réchauffement pour empêcher effet rebond et une HTIC<sup>94,187,188</sup>. Cependant, il n'existe pas d'étude randomisée évaluant spécifiquement ce facteur (réchauffement et PIC (pression intra-crânienne)), et l'évaluation porte essentiellement sur des éléments indirects (*cerebrovascular pressure reactivity index* par Doppler : PRx, reflet de la PIC et PAM (pression artérielle moyenne), lié à mortalité)<sup>189</sup>. La recommandation s'appuie donc sur les études expérimentales et l'analogie avec les domaines hors AC.

**R6.3 - Chez les patients traités par CCT, il faut probablement privilégier des sites de mesure de température centrale.****(Grade 2+) Accord FORT**

**Argumentaire :** Idéalement, le site de mesure de la température devrait être cérébral, mais cette mesure n'est pas envisageable en pratique quotidienne. Le seul site de mesure évalué par rapport au cerveau est le rectum qui n'est probablement pas le site de mesure le plus utilisé<sup>190,191</sup>. Par défaut, d'autres sites de mesure sont plus faciles d'accès. Plusieurs études observationnelles ont évalué l'agrément entre une mesure centrale de la température par méthode de référence (Swan-Ganz) et plusieurs autres méthodes (œsophage, vessie, rectum, nasopharyngée, tympan, peau)<sup>192-196</sup>. Dans tous les cas, il existe une excellente corrélation entre les sites de mesure. L'agrément entre tous les sites centraux (pulmonaire, œsophage, vessie, rectum) reste correct. Par contre, ce n'est pas le cas pour les sites périphériques, cutanés (axillaire) et tympaniques<sup>192-196</sup>. Une étude retrouve un biais de 1° C pour ce site<sup>194</sup>.

**R6.4 - Chez les patients traités par CCT, il faut probablement surveiller la survenue de certaines complications : sepsis, pneumopathie, arythmie, hypokaliémie.****(Grade 2+) Accord FORT**

**Argumentaire :** Le CCT est associé à de nombreuses complications, mais l'imputabilité de leur survenue au CCT lui-même est souvent mal établie. En effet, ces complications peuvent être également observées dans les situations cliniques étudiées, en dehors de tout CCT. Cependant, lorsqu'on prend en compte les études comparant cette thérapeutique à un groupe témoin, seules certaines complications voient leur incidence réellement augmentée. Concernant le sepsis, la méta-analyse de Xiao et al.<sup>197</sup> est à la limite de la significativité pour la survenue de complications infectieuses. Cependant, plusieurs études observationnelles avec un effectif important non incluses dans la méta-analyse<sup>40,198</sup> retrouvent une association entre CCT et survenue plus fréquente de complications infectieuses. Concernant les pneumopathies, la méta-analyse de Xiao et al.<sup>197</sup> est également à la limite de la significativité. Cependant, deux études observationnelles avec un effectif important non incluses dans la méta-analyse<sup>37,199</sup> retrouvent aussi une association entre CCT et survenue plus fréquente de pneumopathies. La seule complication métabolique rapportée dans les études comparant CCT et contrôle est l'hypokaliémie<sup>29</sup>. Deux études de bas niveau de preuve concordantes rapportent de manière plus fréquente la survenue d'hypokaliémie inférieure à 3,5 mmol/l<sup>41,200</sup>. Enfin, la méta-analyse de Xiao et al.<sup>197</sup> colligeant des études hétérogènes (trois négatives et une fortement positive) retrouve un risque d'arythmie significativement plus important chez les patients ayant été traités par CCT.

**R6.1 Pédiatrique - Chez les enfants pour lesquels le CCT a été retenu, il faut probablement utiliser des méthodes asservies à la température corporelle par comparaison aux méthodes non asservies dans le but d'améliorer la qualité du CCT.****(Avis d'experts)**

**Argumentaire :** Une étude récente contrôlée, randomisée sans aveugle, chez le nouveau-né à terme ayant une asphyxie périnatale et transporté en HT en préhospitalier a mis en évidence l'intérêt d'un système d'hypothermie asservi à la température centrale plutôt que non<sup>201</sup>. Quarante-neuf nouveau-nés étaient en hypothermie contrôlée avec asservissement à la température centrale tandis que les 51 autres nouveau-nés étaient mis en hypothermie selon les protocoles habituels de service (hypothermie passive). Les nouveau-nés avec l'appareil avec servocontrol étaient plus souvent proches de la température cible à l'arrivée dans la structure hospitalière (médiane de 73 % [IQR : 17-88] vs 0 % [IQR : 0-52] ;  $p < 0,001$ ). La température cible était plus souvent atteinte durant le transport dans le groupe servocontrol (80% vs. 49 %,  $p < 0,001$ ) et dans une période de temps plus courte (44+/-31 min vs 63+/-37 min ;  $p = 0,04$ ). Le nombre de nouveau-nés qui atteignait la température cible en une heure était significativement plus élevé dans le groupe avec asservissement de la température à la température centrale que dans le groupe témoin (71 vs 20 % ;  $p < 0,001$ ).

## R6.2 Pédiatrique - Chez les enfants traités par CCT, il faut probablement privilégier des sites de mesure de température centrale.

(Grade 2+) Accord FORT

**Argumentaire :** Plusieurs études assez anciennes ont comparé chez l'enfant la validité des sites de mesure de la température. Une étude prospective observationnelle sur 15 enfants anesthésiés a comparé une température œsophagienne, rectale, tympanique et axillaire par rapport au standard de la température mesurée sur un cathéter de Swann-Ganz. La température œsophagienne est la plus proche de celle dans l'artère pulmonaire<sup>202</sup>. Dans une autre étude prospective avec 30 enfants<sup>180</sup>, seule la température rectale est proche de celle de la vessie par rapport aux températures axillaire et tympanique. D'autres études et méta-analyses ont confirmé que les températures axillaire et tympanique ne reflétaient pas la température centrale<sup>204-206</sup>.

**Liens d'intérêts :** Nicolas Deye déclare des expertises et des frais de transport pris en charge par Bard™, des expertises et des frais de transport pris en charge par Zoll™. Il est le premier investigateur de l'étude française multicentrique Icerec (Alsius™): NCT00392639 et coordinateur de The Cool Study (Advanced Cooling therapy TM, CSZ-Meditherm™): NCT02327871.

### Références

- Benson DW, Williams GR, Spencer FC, Yates AJ, (1959) The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg* 38: 423-428
- Rosomoff HL, (1961) Hypothermia in management of cerebrovascular lesions. *South Med J* 54: 498-505
- Lemiale V, Huet O, Vigué B, Mathonnet A, Spaulding C, Mira JP, Carli P, Duranteau J, Cariou A, (2008) Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 76: 17-24
- Rosomoff HL, Holaday DA, (1954) Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 179: 85-88
- Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG, (2002) Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 22: 21-28
- Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdés I, Ginsberg MD, (1989) Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 20: 904-910
- Polderman KH, Ely EW, Badr AE, Girbes ARJ, (2004) Induced hypothermia in traumatic brain injury: considering the conflicting results of meta-analyses and moving forward. *Intensive Care Med* 30: 1860-1864
- Siesjö BK, Bengtsson F, Grampp W, Theander S, (1989) Calcium Excitotoxins, and neuronal death in the brain. *Ann N Y Acad Sci* 568: 234-251
- Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaut JF, Spaulding C, (2004) Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 10: 208-212
- Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD, (1995) Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem* 65: 1704-1711
- Chi OZ, Liu X, Weiss HR, (2001) Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 95: 933-938
- Chopp M, Knight R, Tidwell CD, Helpen JA, Brown E, Welch KM, (1989) The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hyperthermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 9: 141-148
- Nunnally ME, Jaeschke R, Bellington GJ, Lacroix J, Mourvillier B, Rodriguez-Vega GM, Rubertsson S, Vassilakopoulos T, Weinert C, Zanotti-Cavazzoni S, Buchman TG, (2011) Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med* 39: 1113-1125
- Vargas M, Servillo G, Sutherland Y, Rodriguez-González R, Brunetti I, Pelosi P, (2015) Effects of in-hospital low targeted temperature after out of hospital cardiac arrest: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Resuscitation* 91: 8-18
- Nielsen N, Friberg H, Gluud C, Herlitz J, Wetterslev J, (2011) Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated—a systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol* 151: 333-341
- Wang X, Lin Q, Zhao S, Lin S, Chen F, (2013) Therapeutic benefits of mild hypothermia in patients successfully resuscitated from cardiac arrest: a meta-analysis. *World J Emerg Med* 4: 260-265
- Cheung KW, Green RS, Magee KD, (2006) Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *CJEM* 8: 329-337
- Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H, (2012) Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*: 12;(9):CD004128
- Arrich J, Holzer M, Herkner H, Müllner M, (2009) Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*: 7;(4):CD004128
- Walters JH, Morley PT, Nolan JP, (2011) The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: a systematic review. *Resuscitation* 82: 508-516
- Polderman KH, (2008) Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 371: 1955-1969
- Sagalyn E, Band RA, Gaieski DF, Abella BS, (2009) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: Review and compilation of recent experiences. *Crit Care Med* 37: S223-S226
- Maznyczka AM, Gershlick AH, (2015) Therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital arrest. *Heart* 101: 1265-1271
- Polderman KH, Andrews PJ, (2011) Hypothermia in patients with brain injury: the way forward? *Lancet Neurol* 10: 404-405

25. Cheung KW, Green RS, Magee KD, (2006) Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *CJEM* 8: 329–337
26. Walters JH, Morley PT, Nolan JP, (2011) The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: a systematic review. *Resuscitation* 82: 508–516
27. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K, (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346: 557–563
28. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346: 549–556
29. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammed P, Wanscher M, Wise MP, Åneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langørgen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H, TTM Trial Investigators, (2013) Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369: 2197–2206
30. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, Spaulding C, Carli P, Dhainaut JF, Monchi M, (2005) High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 46: 432–437
31. Mori K, Takeyama Y, Itoh Y, (2000) A multivariate analysis of prognostic factors in survivors of out-of-hospital cardiac arrest with brain hypothermia. *Crit Care Med* 28: A168
32. Kim YM, Yim HW, Jeong SH, Klem ML, Callaway CW, (2012) 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* 83: 188–196
33. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L, (2001) Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 51: 275–281
34. Wang CJ, Yang SH, Lee CH, Lin RL, Peng MJ, Wu CL, (2013) Therapeutic hypothermia application vs standard support care in post resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med* 31: 319–325
35. Lundbye JB, Rai M, Ramu B, Hosseini-Khalili A, Li D, Slim HB, Bhavnani SP, Nair SU, Kluger J, (2012) Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation* 83: 202–207
36. Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, Janata A, Arrich J, Holzer M, Losert H, (2011) Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 82: 1162–1167
37. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen KM, Kurola J, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Lund V, Reinikainen M, Kiviniemi O, Silvast T, Kuisma M, Varpula T, Pettilä V; FINNRESUSCI Study Group, (2013) Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med* 39: 826–837
38. Storm C, Nee J, Roser M, Jorres A, Hasper D, (2012) Mild hypothermia treatment in patients resuscitated from non-shockable cardiac arrest. *Emerg Med J* 29: 100–103
39. Gräsner JT, Meybohm P, Caliebe A, Böttiger BW, Wnent J, Messelken M, Jantzen T, Zeng T, Strickmann B, Bohn A, Fischer H, Scholz J, Fischer M; German Resuscitation Registry Study Group, (2011) Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care* 15: R61
40. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, Vivien B, Varenne O, Carli P, Jouven X, Empana JP, Cariou A, (2011) Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation* 123: 877–886
41. Pfeifer R, Jung C, Purle S, Lauten A, Yilmaz A, Surber R, Ferrari M, Figulla HR, (2011) Survival does not improve when therapeutic hypothermia is added to post-cardiac arrest care. *Resuscitation* 82: 1168–1173
42. Mader TJ, Nathanson BH, Soares WE 3rd, Coute RA, McNally BF, (2014) Comparative effectiveness of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: insight from a large data registry. *Ther Hypothermia Temp Manag* 4: 21–31
43. Kory P, Fukunaga M, Mathew JP, Singh B, Szainwald L, Mosak J, Marks M, Berg D, Saadia M, Katz A, Mayo PH, (2012) Outcomes of mild therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care* 16: 406–412
44. Arrich J, (2007) Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 35: 1041–1047
45. Rittenberger JC, Guyette FX, Tisherman SA, DeVita MA, Alvarez RJ, Callaway CW, (2008) Outcomes of a hospital-wide plan to improve care of comatose survivors of cardiac arrest. *Resuscitation* 79: 198–204
46. Holzer M, Müllner M, Sterz F, Robak O, Kliegel A, Losert H, Sodeck G, Uray T, Zeiner A, Laggner AN, (2006) Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: Cohort Study and Bayesian Approach. *Stroke* 37: 1792–1797
47. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K, (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346: 557–563
48. Hörburger D, Testori C, Sterz F, Herkner H, Krizanac D, Uray T, Schober A, Stöckl M, Stratil P, Weiser C, Wallmüller C, Holzer M, (2012) Mild therapeutic hypothermia improves outcomes compared with normothermia in cardiac-arrest patients—a retrospective chart review. *Crit Care Med* 40: 2315–2319
49. Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, Ullén S, Kjaergaard J, Hassager C, Wanscher M, Hovdenes J, Pellis T, Pelosi P, Wise MP, Cronberg T, Erlinge D, Friberg H; TTM-trial investigators, (2014) The association of targeted temperature management at 33 and 36 °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* 40: 1210–1219
50. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, Copass MK, Carlborn D, Deem S, Longstreth WT Jr, Olsufka M, Cobb LA, (2014) Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 311: 45–52
51. Debaty G, Maignan M, Savary D, Koch FX, Ruckly S, Durand M, Picard J, Escallier C, Chouquer R, Santre C, Minet C, Guergour D, Hammer L, Bouvaist H, Belle L, Adrie C, Payen JF, Carpentier F, Gueugniaud PY, Danel V, Timsit JF, (2014) Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 40: 1832–1842
52. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, Kelly AM, Silvester W; Rapid Infusion of Cold Hartmanns Investigators, (2012) Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med* 40: 747–753
53. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, Kelly AM, Silvester W; Rapid Infusion of Cold Hartmanns (RICH) Investigators, (2010) Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a Randomized Controlled Trial. *Circulation* 122: 737–742



54. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, Maynard C, Carlom D, Deem S, Kudenchuk P, Copass MK, Cobb LA, (2007) Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 c normal saline. *Circulation* 115: 3064–3070
55. Kim WY, Giberson TA, Uber A, Berg K, Cocchi MN, Donnino MW, (2014) Neurologic outcome in comatose patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest with prolonged downtime and treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 85: 1042–1046
56. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent JL, Desruelles D, Eichwede F, Mols P, Schwab T, Vergnion M, Storm C, Pesenti A, Pacht J, Guérisse F, Elste T, Roessler M, Fritz H, Durnez P, Busch HJ, Inderbitzen B, Barbut D, (2010) Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness) *Circulation* 122: 729–736
57. Suffoletto B, Peberdy MA, van der Hoek T, Callaway C, (2009) Body temperature changes are associated with outcomes following in-hospital cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation* 80: 1365–1370
58. Gebhardt K, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC; Post Cardiac Arrest Service, (2013) Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 84: 1062–1067
59. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, Meert KL, Clark AE, Browning B, Pemberton VL, Page K, Shankaran S, Hutchison JS, Newth CJ, Bennett KS, Berger JT, Topjian A, Pineda JA, Koch JD, Schleien CL, Dalton HJ, Ofori-Amanfo G, Goodman DM, Fink EL, McQuillen P, Zimmerman JJ, Thomas NJ, van der Jagt EW, Porter MB, Meyer MT, Harrison R, Pham N, Schwarz AJ, Nowak JE, Alten J, Wheeler DS, Bhalala US, Lidsky K, Lloyd E, Mathur M, Shah S, Wu T, Theodorou AA, Sanders RC Jr, Dean JM; THAPCA Trial Investigators, (2015) Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med* 372: 1898–1908
60. Fink EL, Clark RSB, Kochanek PM, Bell MJ, Watson RS, (2010) A tertiary care center's experience with therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest: *Pediatr Crit Care Med* 11: 66–74
61. de Caen AR, Kleinman ME, Chameides L, Atkins DL, Berg RA, Berg MD, Bhanji F, Biarent D, Bingham R, Coovadia AH, Hazinski MF, Hickey RW, Nadkarni VM, Reis AG, Rodríguez-Núñez A, Tibballs J, Zaritsky AL, Zideman D; Paediatric Basic and Advanced Life Support Chapter Collaborators, (2010) Part 10: Paediatric basic and advanced life support. *Resuscitation* 81: e213–e259
62. American Heart Association. 2005 (2006) American Heart Association (AHA) Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiovascular Care (ECC) of pediatric and neonatal patients: pediatric basic life support. *PEDIATRICS* 117: e989–e1004
63. Maconochie IK, Bingham R, Eich C, López-Herce J, Rodríguez-Núñez A, Rajka T, Van de Voorde P7, Zideman DA, Biarent D; Paediatric life support section Collaborators, (2015) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 95: 223–248
64. Puccio AM, Fischer MR, Jankowitz BT, Yonas H, Darby JM, Okonkwo DO, (2009) Induced normothermia attenuates intracranial hypertension and reduces fever burden after severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 11: 82–87
65. Rossi S, (2001) Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 448–454
66. Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, Yamaguchi S, Ishikawa K, Shigemori M, (2003) Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. *Neurosurgery* 52: 102–112
67. Stretti F, Gotti M, Pifferi S, Brandi G, Annoni F, Stocchetti N, (2014) Body temperature affects cerebral hemodynamics in acutely brain injured patients: an observational transcranial color-coded duplex sonography study. *Crit Care* 18: 552
68. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC, (2008) Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 39: 3029–3035
69. Li J, Jiang J, (2012) Chinese Head Trauma Data Bank: effect of hyperthermia on the outcome of acute head trauma patients. *J Neurotrauma* 29: 96–100
70. Jiang JY, Gao GY, Li WP, Yu MK, Zhu C, (2002) Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 19: 869–874
71. Bao L, Chen D, Ding L, Ling W, Xu F, (2014) Fever burden is an independent predictor for prognosis of traumatic brain injury. *PLoS One* 9: e90956
72. Stocchetti N, Rossi S, Zanier ER, Colombo A, Beretta L, Citerio G, (2002) Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 28: 1555–1562
73. Diringer MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC, (2004) Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 32: 1489–1495
74. Launey Y, Nessler N, Le Cousin A, Feuillet F, Garlantezec R, Mallédant Y, Seguin P, (2014) Effect of a fever control protocol-based strategy on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured patients. *Crit Care* 18: 689
75. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hébert PC, Barnes MA, Bohn DJ, Dirks PB, Doucette S, Fergusson D, Gottesman R, Joffe AR, Kirpalani HM, Meyer PG, Morris KP, Moher D, Singh RN, Skippen PW; Hypothermia Pediatric Head Injury Trial Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group, (2008) Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 358: 2447–2456
76. Maekawa T, Yamashita S, Nagao S, Hayashi N, Ohashi Y, (2015) Prolonged mild therapeutic hypothermia versus fever control with tight hemodynamic monitoring and slow rewarming in patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *J Neurotrauma* 32: 422–429
77. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, Janis LS, Wilde E, Taylor P, Harshman K, Conley A, Puccio A, Levin HS, McCauley SR, Buchholz RD, Smith KR, Schmidt JH, Scott JN, Yonas H, Okonkwo DO, (2011) Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury, (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol* 10: 131–139
78. Adelson PD, Regasa LE, (2013) Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 12: 546–553
79. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, Nakajima Y, Hashiguchi N, Fujimi S, Nakamori Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H, (2001) A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. *J Neurosurg* 94: 50–54
80. Sadaka F, Veremakis C, (2012) Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj* 26: 899–908
81. Crossley S, Reid J, McLatchie R, Hayton J, Clark C, MacDougall M, Andrews PJ, (2014) A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. *Crit Care* 18: R75

82. Zhang BF, Wang J, Liu ZW, Zhao YL, Li DD, Huang TQ, Gu H, Song JN, (2015) Meta-analysis of the efficacy and safety of therapeutic hypothermia in children with acute traumatic brain injury. *World Neurosurg* 83: 567–573
83. Jiang JY, Yu MK, Zhu C, (2000) Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg* 93: 546–549
84. Qiu W, Liu WG, Shen H, Wang WM, Hang ZL, Zhang Y, Jiang SJ, Yang XF, (2005) Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury. *Chin. J Traumatol Zhonghua Chuang Shang Za Zhi Chin Med Assoc* 8: 27–32
85. Qiu W, Shen H, Zhang Y, Wang W, Liu W, Jiang Q, Luo M, Manou M, (2006) Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci* 13: 995–1000
86. Qiu W, Zhang Y, Sheng H, Zhang J, Wang W, Liu W, Chen K, Zhou J, Xu Z, (2007) Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J Crit Care* 22: 229–235
87. Zhao QJ, Zhang XG, Wang LX, (2011) Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *J Crit Care* 26: 311–315
88. Zhi D, Zhang S, Lin X, (2003) Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol* 59: 381–385
89. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, Sugimoto T, (1993) Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 79: 363–368
90. Polderman K, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman S, Vandertop W, Girbes A, (2002) Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 28: 1563–1573
91. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JK, Murray GD; Eurotherm3235 Trial Collaborators, (2015) Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 374: 1385. doi:10.1056/NEJMoa1507581
92. Liu YH, Shang ZD, Chen C, Lu N, Liu QF, Liu M, Yan J, (2014) “Cool and quiet” therapy for malignant hyperthermia following severe traumatic brain injury: a preliminary clinical approach. *Exp Ther Med* 9(2):464–468 doi:10.3892/etm.2014.2130
93. McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, Moher D, Hutchison JS, (2003) Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 289: 2992–2999
94. Jiang JY, Xu W, Li WP, Gao GY, Bao YH, Liang YM, Luo QZ, (2006) Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 26: 771–776
95. Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, Tasaki O, Inoue Y, Ikegawa H, Matsushima A, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H, (2003) Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia. *J Neurosurg* 99: 47–51
96. Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ, (2002) Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 88: 188–192
97. Hutchison JS, Frndova H, Lo TY, Guerguerian AM; Hypothermia Pediatric Head Injury Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group, (2010) Impact of hypotension and low cerebral perfusion pressure on outcomes in children treated with hypothermia therapy following severe traumatic brain injury: a post hoc analysis of the Hypothermia Pediatric Head Injury Trial. *Dev Neurosci* 32: 406–412
98. Natale JE, Joseph JG, Helfaer MA, Shaffner DH, (2000) Early hyperthermia after traumatic brain injury in children: risk factors, influence on length of stay, and effect on short-term neurologic status. *Crit Care Med* 28: 2608–2615
99. Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S, Kaukonen KM, Meretoja A, Tatlisumak T, Kaste M, (2014) Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke a randomized controlled trial. *Stroke* 45: 486–491
100. BI M, Ma Q, Zhang S, Li J, Zhang Y, Lin L, Tong S, Wang D, (2011) Local mild hypothermia with thrombolysis for acute ischemic stroke within a 6-h window. *Clin Neurol Neurosurg* 113: 768–773
101. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, Koroshetz WJ, Rordorf G, Warach S, (2004) Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID) a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 63: 312–317
102. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer JC, Gomes JA, Cruz-Flores S, Wijman CA, Rapp KS, Grotta JC, Lyden PD; ICTuS-L Investigators, (2010) Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke* 41: 2265–2270
103. Ovesen C, Brizzi M, Pott FC, Thorsen-Meyer HC, Karlsson T, Ersson A, Christensen H, Norrlin A, Meden P, Krieger DW, Petersson J, (2013) Feasibility of endovascular and surface cooling strategies in acute stroke. *Acta Neurol Scand* 127: 399–405
104. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J, (2006) Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 21: 79–85
105. van der Worp HB, Macleod MR, Bath PM, Demotes J, Durand-Zaleski I, Gebhardt B, Glud C, Kollmar R, Krieger DW, Lees KR, Molina C, Montaner J, Roine RO, Petersson J, Staykov D, Szabo I, Wardlaw JM, Schwab S; EuroHYP-1 investigators, (2014) EuroHYP-1: European multicenter randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 9: 642–645
106. Lyden PD, Hemmen TM, Grotta J, Rapp K, Raman R, (2014) Endovascular therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ICTuS 2/3 protocol. *Int J Stroke* 9: 117–125
107. Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, Papavasileiou V, Petersson J, Staykov D, Thomas B, Steiner T; European Stroke Organisation, (2015) European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 10: 941–949
108. Dippel DW, van Breda EJ, van Gemert HM, van der Worp HB, Meijer RJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, (2001) Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke a double-blind randomized phase II clinical trial. *Stroke* 32: 1607–1612
109. Dippel DW, van Breda EJ, van der Worp HB, van Gemert HM, Meijer RJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ; PISA-Investigators, (2003) Effect of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen on body temperature in acute ischemic stroke PISA, a phase II double-blind randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN98608690]. *BMC Cardiovasc Disord* 3: 2
110. Kasner SE, Wein T, Piriawat P, Villar-Cordova CE, Chalela JA, Krieger DW, Morgenstern LB, Kimmel SE, Grotta JC, (2002) Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke. *Stroke* 33: 130–134

111. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Dippel DW; PAIS Investigators, (2009) The paracetamol (acetaminophen) in stroke (PAIS) trial: a multicentre randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol* 8: 434–440
112. Schwarz S, Häfner K, Aschoff A, Schwab S, (2000) Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 54: 354–361
113. Leira R, Dávalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, Castillo J; Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society, (2004) Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology* 63: 461–467
114. Kollmar R, Staykov D, Dörfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J, (2010) Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 41: 1684–1689
115. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Doerfler A, Schwab S, Kollmar R, (2013) Mild prolonged hypothermia for large intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 18: 178–183
116. Lord AS, Karinja S, Lantigua H, Carpenter A, Schmidt JM, Claassen J, Agarwal S, Connolly ES, Mayer SA, Badjatia N, (2014) Therapeutic temperature modulation for fever after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 21: 200–206
117. Kollmar R, Juettler E, Huttner HB, Dörfler A, Staykov D, Kallmuenzer B, Schmutzhard E, Schwab S, Broessner G; CINCH investigators, (2012) Cooling in intracerebral hemorrhage (CINCH) trial: protocol of a randomized German-Austrian clinical trial. *Int J Stroke* 7: 168–172
118. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, Rordorf G, Schwamm LH, Koroshetz WJ, McDonald CT, (2001) Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology* 56: 1299–1304
119. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA, (2006) Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 34(3):617-23
120. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Kowalski RG, Parra A, Connolly ES, Mayer SA, (2007) Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology* 68: 1013–1019
121. Gasser S, Khan N, Yonekawa Y, Imhof HG, Keller E, (2003) Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications. *J Neurosurg Anesthesiol* 15: 240–248
122. Seule MA, Muroi C, Mink S, Yonekawa Y, Keller E, (2009) Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 64: 86–93
123. Broessner G, Beer R, Lackner P, Helbok R, Fischer M, Pfausler B, Rhorer J, Küppers-Tiedt L, Schneider D, Schmutzhard E, (2009) Prophylactic endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with severe cerebrovascular disease: bicenter prospective randomized trial. *Stroke* 40: e657–e665
124. Badjatia N, Fernandez L, Schmidt JM, Lee K, Claassen J, Connolly ES, Mayer SA, (2010) Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery* 66: 696–701
125. Karnatovskaia LV, Lee AS, Festic E, Kramer CL, Freeman WD, (2014) Effect of prolonged therapeutic hypothermia on intracranial pressure, organ function, and hospital outcomes among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 21: 451–461
126. Inamasu J, Ichikizaki K, Matsumoto S, Nakamura Y, Saito R, Horiguchi T, Kanai R, (2002) Mild hypothermia for hemispheric cerebral infarction after evacuation of an acute subdural hematoma in an infant. *Childs Nerv Syst* 18: 175–178
127. Fink EL, Kochanek PM, Clark RSB, Bell MJ, (2012) Fever control and application of hypothermia using intravenous cold saline. *Pediatr Crit Care Med* 13: 80–84
128. Liu Z, Gatt A, Mikati M, Holmes GL, (1993) Effect of temperature on kainic acid-induced seizures. *Brain Res* 631: 51–58
129. Jiang W, Duong TM, de Lanerolle NC, (1999) The neuropathology of hyperthermic seizures in the rat. *Epilepsia* 40: 5–19
130. Yu L, Zhou Y, Chen W, Wang Y, (2011) Mild hypothermia pretreatment protects against pilocarpine-induced status epilepticus and neuronal apoptosis in immature rats. *Neuropathology* 31: 144–151
131. Lundgren J, Smith ML, Blennow G, Siesjö BK, (1994) Hypothermia aggravates and hypothermia ameliorates epileptic brain damage. *Exp Brain Res* 99: 43–55
132. Wang Y, Liu PP, Li LY, Zhang HM, Li T, (2011) Hypothermia reduces brain edema, spontaneous recurrent seizure attack, and learning memory deficits in the kainic acid treated rats. *CNS Neurosci Ther* 17: 271–280
133. Zhou YF, Wang Y, Shao XM, Chen L, Wang Y, (2012) Effects of hypothermia on brain injury induced by status epilepticus. *Front Biosci Landmark Ed* 17: 1882–1890
134. Maeda T, Hashizume K, Tanaka T, (1999) Effect of hypothermia on kainic acid-induced limbic seizures: an electroencephalographic and 14C-deoxyglucose autoradiographic study. *Brain Res* 818: 228–235
135. Schmitt FC, Buchheim K, Meierkord H, Holtkamp M, (2006) Anticonvulsant properties of hypothermia in experimental status epilepticus. *Neurobiol Dis* 23: 689–696
136. Kowski AB, Kanaan H, Schmitt FC, Holtkamp M, (2012) Deep hypothermia terminates status epilepticus — an experimental study. *Brain Res* 1446: 119–126
137. Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringer MN, (2008) Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 9: 189–197
138. Ren GP, Su YY, Tian F, Zhang YZ, Gao DQ, Liu G, Chen WB, (2015) Early hypothermia for refractory status epilepticus. *Chin Med J (Engl)* 128: 1679–1682
139. Bennett AE, Hoesch RE, DeWitt LD, Afra P, Ansari SA, (2014) Therapeutic hypothermia for status epilepticus: a report, historical perspective, and review. *Clin Neurol Neurosurg* 126: 103–109
140. Cereda C, Berger MM, Rossetti AO, (2009) Bowel ischemia: a rare complication of thiopental treatment for status epilepticus. *Neurocrit Care* 10: 355–358
141. Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, Finfer S, Beasley R, Hyam J, Menon D, Rowan K, Myburgh J, (2015) Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med* 41: 823–832
142. Fernandes D, Gonçalves-Pereira J, Janeiro S, Silvestre J, Bento L, Póvoa P, (2014) Acute bacterial meningitis in the intensive care unit and risk factors for adverse clinical outcomes: retrospective study. *J Crit Care* 29: 347–350
143. de Jonge RC J, van Furth AM, Wassenaar M, Gemke RJB, Terwee CB, (2010) Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis* 10: 232
144. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, Holliday M, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Weatherall M, Webb S, Beasley R; HEAT Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, (2015) Acetaminophen for fever

- in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med* 373(23):2215–24 doi:10.1056/NEJMoa1508375
145. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, Garot D, Pichon N, Georges H, Lefevre LM, Bollaert PE, Boulain T, Luis D, Cariou A, Girardie P, Chelha R, Megarbane B, Delahaye A, Chalumeau-Lemoine L, Legriel S, Beuret P, Brivet F, Bruel C, Camou F, Chatellier D, Chillet P, Clair B, Constantin JM, Duguet A, Galliot R, Bayle F, Hyvernart H, Ouchenir K, Plantefevre G, Quenot JP, Richecoeur J, Schwebel C, Sirodot M, Esposito-Farèse M, Le Tulzo Y, Wolff M, (2013) Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 310: 2174
  146. Kutleša M, Lepur D, Baršić B, (2014) Therapeutic hypothermia for adult community-acquired bacterial meningitis—historical control study. *Clin Neurol Neurosurg* 123: 181–186
  147. Lepur D, Kutleša M, Baršić B, (2011) Induced hypothermia in adult community-acquired bacterial meningitis – more than just a possibility? *J Infect* 62: 172–177
  148. Cuthbertson BH, Dickson R, Mackenzie A, (2004) Intracranial pressure measurement, induced hypothermia and barbiturate coma in meningitis associated with intractable raised intracranial pressure. *Anaesthesia* 59: 908–911
  149. Kutleša M, Baršić B, (2012) Therapeutic hypothermia for severe adult Herpes simplex virus encephalitis. *Wien Klin Wochenschr* 124: 855–858
  150. Kutleša M, Baršić B, Lepur D, (2011) Therapeutic hypothermia for adult viral meningoencephalitis. *Neurocrit Care* 15: 151–155
  151. Wagner I, Staykov D, Volbers B, Kloska S, Dörfler A, Schwab S, Bardutzky J, (2011) Therapeutic hypothermia for space-occupying Herpes simplex virus encephalitis. *Minerva Anestesiol* 77: 371–374
  152. Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Haginoya K, Tanaka Y, Kayaba J, Kato T, Takayanagi R, Endo H, Hasegawa R, Ejima Y, Hoshi K, Inuma K, (2000) Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. *Brain Dev* 22: 373–377
  153. Sakurai T, Kimura A, Tanaka Y, Hozumi I, Ogura S, Inuzuka T, (2007) Case of adult influenza type A virus-associated encephalopathy successfully treated with primary multidisciplinary treatments. *Rinsho Shinkeigaku* 47: 639–643
  154. Fujita N, Saito H, Sekihara Y, Nagai H, (2003) Successful use of mild hypothermia therapy in an adult patient of non-herpetic acute encephalitis with severe intracranial hypertension. *No To Shinkei* 55: 407–411
  155. Ohtsuki N, Kimura S, Nezu A, Aihara Y, (2000) Effects of mild hypothermia and steroid pulse combination therapy on acute encephalopathy associated with influenza virus infection: report of two cases. *No To Hattatsu* 32: 318–322
  156. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T, Ito S, Nakajima S, Nezu A, Mori M, (2000) Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy and encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. *Pediatr Int* 42: 197–203
  157. Rowin ME, Xue V, Irazuzta J, (2001) Hypothermia attenuates beta1 integrin expression on extravasated neutrophils in an animal model of meningitis. *Inflammation* 25: 137–144
  158. Angstwurm K, Reuss S, Freyer D, Arnold G, Dirnagl U, Schumann RR, Weber JR, (2000) Induced hypothermia in experimental pneumococcal meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 834–838
  159. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Zingarelli B, Xue V, Zemlan F, (2002) Modulation of nuclear factor-kappaB activation and decreased markers of neurological injury associated with hypothermic therapy in experimental bacterial meningitis. *Crit Care Med* 30: 2553–2559
  160. Irazuzta JE, Olson J, Kiefaber MP, Wong H, (1999) Hypothermia decreases excitatory neurotransmitter release in bacterial meningitis in rabbits. *Brain Res* 847: 143–148
  161. Irazuzta JE, Pretzlaff R, Rowin M, Milam K, Zemlan FP, Zingarelli B, (2000) Hypothermia as an adjunctive treatment for severe bacterial meningitis. *Brain Res* 881: 88–97
  162. Williams K, Rosen M, Buttram S, Zempel J, Pineda J, Miller B, Shoykhet M, (2013) Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia* 54: 1586–1594
  163. Shein SL, Reynolds TQ, Gedela S, Kochanek PM, Bell MJ, (2012) Therapeutic hypothermia for refractory status epilepticus in a child with malignant migrating partial seizures of infancy and SCN1A mutation: a case report. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2: 144–149
  164. Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, Wang HS, (2012) Therapeutic hypothermia for febrile infection-related epilepsy syndrome in two patients. *Pediatr Neurol* 47: 448–450
  165. Vargas WS, Merchant S, Solomon G, (2012) Favorable outcomes in acute necrotizing encephalopathy in a child treated with hypothermia. *Pediatr Neurol* 46: 387–389
  166. Kawano G, Iwata O, Iwata S, Kawano K, Obu K, Kuki I, Rinka H, (2011) Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling. *Arch Dis Child* 96: 936–941
  167. Zobel C, Adler C, Kranz A, Seck C, Pfister R, Hellmich M, Kochanek M, Reuter H, (2012) Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med* 40: 1715–1723
  168. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF, (2007) Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 51: 137–142
  169. Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, Pieske B, (2013) Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock, (COOL Shock Study I; II). *Resuscitation* 84: 319–325
  170. Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A, (2008) Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 52: 188–194
  171. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB, (1991) Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind multicenter study. The ibuprofen study group. *Crit Care Med* 19: 1339–1347
  172. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, Wright PE, Arons MM, (2010) A multi-center randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Crit Care* 14 R125
  173. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, Dellamonica J, Bouadma L, Cook F, Beji O, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L, (2012) Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 1088–1095
  174. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD, Higgins SB, Swindell BB, (1997) The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in sepsis study group. *N Engl J Med* 336: 912–918
  175. Deye N, Cariou A, Girardie P, Pichon N, Megarbane B, Midez P, Tonnelier JM, Boulain T, Outin H, Delahaye A, Cravoisy A, Mercat A, Blanc P, Santré C, Quintard H, Brivet F, Charpentier J, Garrigue D, Francois B, Quenot JP, Vincent F, Gueugniaud PY, Mira JP, Carli P, Vicaut E, Baud FJ; Clinical and Economical Impact of Endovascular Cooling in the Management of Cardiac Arrest (ICEREA) Study Group, (2015) Endovascular versus external targeted temperature management for patients with

- out-of-hospital cardiac arrest: a randomized controlled study. *Circulation* 132: 182–193
176. Rana M, W Schröder J, Saygili E, Hameed U, Benke D, Hoffmann R, Schauerte P, Marx N, Rana OR, (2011) Comparative evaluation of the usability of 2 different methods to perform mild hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Cardiol* 152: 321–326
  177. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG, (2007) Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 11: R91
  178. Feuchtl A, Gockel B, Lawrenz T, Bartelsmeier M, Stellbrink C, (2007) Endovascular cooling improves neurological short-term outcome after prehospital cardiac arrest. *Intensivmed* 44: 37–42
  179. Flemming K, Simonis G, Ziegs E, Diewok C, Gildemeister R, Wunderlich C, and Strasser RH, (2006) Comparison of external and intravascular cooling to induce hypothermia in patients after CPR. *Ger Med Sci* 4: Doc04
  180. Ferreira I, Schutte M, Oosterloo E, Dekker W, Mooi BW, Dambrink JHE van 't Hof AWJ, (2009) Therapeutic mild hypothermia improves outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found* 17: 378–384
  181. Gillies MA, Pratt R, Whiteley C, Borg J, Beale RJ, Tibby SM, (2010) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation* 81: 1117–1122
  182. Arrich J, (2007) Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 35: 1041–1047
  183. Bouwens A, Robillard LB, Binnekade JM, de Pont AC, Wieske L, Hartog AW, Schultz MJ, Horn J, (2012) The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 83: 996–1000
  184. Ferreira I, Schutte M, Oosterloo E, Dekker W, Mooi BW, Dambrink JH, van 't Hof AW, (2009) Therapeutic mild hypothermia improves outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found* 17: 378–384
  185. Benz-Woerner J, Delodder F, Benz R, Cueni-Villoz N, Feihl F, Rossetti AO, Liaudet L, Oddo M, (2012) Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 83: 338–342
  186. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammed P, Sunde K, Valsson F, Wanscher M, Friberg H; Hypothermia Network, (2009) Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 53: 926–934
  187. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Grafagnino C, Mayer SA, (2001) Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 32: 2033–2035
  188. Povlishock JT, Wei EP, (2009) Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 26: 333–340
  189. Lavinio A, Timofeev I, Nortje J, Outtrim J, Smielewski P, Gupta A, Hutchinson PJ, Matta BF, Pickard JD, Menon D, Czosnyka M, (2007) Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. *Br J Anaesth* 99: 237–244
  190. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM, Menzel M, Gilman C, Young HF, Bullock R, (2002) The importance of brain temperature in patients after severe head injury: relationship to intracranial pressure cerebral perfusion pressure cerebral blood flow, and outcome. *J Neurotrauma* 19: 559–571
  191. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Felted CH, Smisson HF 3rd, Johnston KW, Robinson JS Jr, (2004) Intracranial temperature: is it different throughout the brain? *Neurocrit Care* 1: 195–199
  192. Moran JL, Peter JV, Solomon PJ, Grealy B, Smith T, Ashforth W, Wake M, Peake SL, Peisach AR, (2007) Tympanic temperature measurements: are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement. *Crit Care Med* 35: 155–164
  193. Lefrant JY, Muller L, de La Coussaye JE, Benbabaali M, Lebris C, Zeitoun N, Mari C, Saïssi G, Ripart J, Eledjam JJ, (2003) Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method. *Intensive Care Med* 29: 414–418
  194. Shin J, Kim J, Song K, Kwak Y, (2013) Core temperature measurement in therapeutic hypothermia according to different phases: comparison of bladder rectal, and tympanic versus pulmonary artery methods. *Resuscitation* 84: 810–817
  195. Krizanac D, Stratil P, Hoerbinger D, Testori C, Wallmueller C, Schober A, Haugk M, Haller M, Behringer W, Herkner H, Sterz F, Holzer M, (2013) Femoro-iliacal artery versus pulmonary artery core temperature measurement during therapeutic hypothermia: an observational study. *Resuscitation* 84: 805–809
  196. Knapik P, Rychlik W, Duda D, Gołyszny R, Borowik D, Cieśla D, (2012) Relationship between blood, nasopharyngeal and urinary bladder temperature during intravascular cooling for therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 83: 208–212
  197. Xiao G, Guo Q, Shu M, Xie X, Deng J, Zhu Y, Wan C, (2013) Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 30: 91–100
  198. Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, Dumas F, Poupet H, Charpentier J, Péne F, Chiche JD, Mira JP, Cariou A, (2011) Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med* 39: 1359–1364
  199. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, Carli P, Varenne O, Mira JP, Wolff M, Cariou A, (2011) Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 184: 1048–1054
  200. Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K, (2006) Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol Scand* 50: 1277–1283
  201. Akula VP, Joe P, Thusu K, Davis AS, Tamareis JS, Kim S, Shimotake TK, Butler S, Honold J, Kuzniewicz M, DeSandre G, Bennett M, Gould J, Wallenstein MB, Van Meurs K, (2015) A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 166: 856–861.e2
  202. Robinson JL, Seal RF, Spady DW, Joffres MR, (1998) Comparison of esophageal rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children. *J Pediatr* 133: 553–556
  203. Erickson RS, Woo TM, (1994) Accuracy of infrared ear thermometry and traditional temperature methods in young children. *Heart Lung J Crit Care* 23: 181–195
  204. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL, (2000) Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ* 320: 1174–1178
  205. Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, Williamson PR, Smyth RL, (2002) Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet* 360: 603–609
  206. Romano MJ, Fortenberry JD, Autrey E, Harris S, Heyroth T, Parmer P, Stein F, (1993) Infrared tympanic thermometry in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 21: 1181–1185