

Hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque et infections acquises en réanimation

Infectious Complications after Therapeutic Hypothermia for Cardiac Arrest

N. Mongardon · A. Cariou

Reçu le 2 décembre 2014 ; accepté le 7 février 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Si l'état de choc et l'anoxo-ischémie cérébrale dominant le pronostic des patients admis en réanimation après arrêt cardiaque, les complications infectieuses représentent une agression supplémentaire à laquelle ces patients sont exposés. Ainsi, près de deux tiers d'entre eux vont développer une pneumonie ou une bactériémie. Le diagnostic de ces infections est rendu difficile par les nombreux facteurs confondants cliniques, biologiques et radiologiques retrouvés dans ce contexte, notamment l'hypothermie thérapeutique et le syndrome postarrêt cardiaque. Il est très probable que l'hypothermie favorise leur survenue, principalement par son effet anti-inflammatoire, et le choix d'une cible de 36 °C ne semble pas réduire ce risque par rapport au choix d'une cible de 33 °C. L'analyse de l'impact de ces compli-

cations est rendue difficile par le caractère rétrospectif des études disponibles sur le sujet et par le manque de définition consensuelle des infections bronchopulmonaires dans cette situation. Toutefois, il semble que si les complications infectieuses entraînent un allongement des durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, le devenir neurologique et la mortalité ne soient pas affectés. Cette revue examine ainsi l'incidence, les données physiopathologiques, les facteurs de risque, l'impact et la prise en charge des complications infectieuses après arrêt cardiaque, en se focalisant notamment sur les spécificités liées à l'application d'une procédure d'hypothermie thérapeutique.

Mots clés Arrêt cardiaque · Infection · Pneumonie · Hypothermie thérapeutique · Pronostic

N. Mongardon

Service d'anesthésie et des réanimations chirurgicales,
hôpitaux universitaires Henri-Mondor,
Assistance publique des Hôpitaux de Paris,
51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny,
F-94000 Créteil, France

Faculté de médecine, université Paris-Est,
8, avenue du Général-Sarrail, F-94000 Créteil, France

Inserm U955, Équipe 3 « physiopathologie et pharmacologie
des insuffisances coronaires et cardiaques »,
8, avenue du Général-Sarrail, F-94000 Créteil, France

A. Cariou (✉)

Service de réanimation médicale,
hôpitaux universitaires Paris-Centre, hôpital Cochin,
Assistance publique des Hôpitaux de Paris,
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, F-75014 Paris, France
e-mail : alain.cariou@cch.aphp.fr

Faculté de médecine, université Paris-Descartes,
Sorbonne Paris-Cité, 15, rue de l'École-de-Médecine,
F-75006 Paris, France

Inserm U970, Paris Cardiovascular Research Center,
hôpital européen Georges-Pompidou, 56, rue Leblanc,
F-75015 Paris, France

Abstract Post-cardiac arrest shock and post-anoxic encephalopathy are the main determinants of the outcome after cardiac arrest. However, patients are also exposed to infectious complications, which affect a large proportion of survivors and represent supplementary insults. Diagnosis of infections is complicated after cardiac arrest, not only by the physiological effects of therapeutic hypothermia, which itself promotes bacterial infection by anti-inflammatory mechanisms, but also by the consequences of post-cardiac arrest syndrome. Studies are often impaired by retrospective design and lack of consensus on infections criteria in this setting. However, pneumonia and bloodstream infections are the most frequent infections, occurring in more than half of the survivors. Data converge on a lack of impact on survival or neurological outcome, but increased duration of mechanical ventilation or length of hospital stay is almost constant. Our article summarizes the epidemiology of infectious complications occurring after cardiac arrest, by examining pathophysiology, with special focus on therapeutic hypothermia. Prevention and antimicrobial therapy strategies are then reviewed. Notably, the possibility of antibiotic prophylaxis in patients after cardiac arrest is discussed. Throughout the article, we also expose and

propose our practices of management of infectious complications after cardiac arrest.

Keywords Cardiac arrest · Infection · Pneumonia · Therapeutic hypothermia · Outcome

Introduction

L'arrêt cardiaque représente un problème important de santé publique, avec 30 à 50 000 patients victimes annuellement d'une mort subite en France [1]. Chez les patients réanimés avec succès, l'admission en réanimation n'est que la première étape d'un long parcours, où les premiers jours sont habituellement marqués par la survenue d'un syndrome post-arrêt cardiaque [2]. L'optimisation hémodynamique, le maintien de l'homéostasie et la recherche de la cause sous-jacente constituent les priorités de la prise en charge, de concert avec la mise en œuvre des mesures de neuroprotection. En outre, l'extrême gravité de la situation impose d'éviter les agressions supplémentaires, au premier rang desquelles figurent les complications infectieuses. En effet, ces complications infectieuses sont apparues comme de nouveaux enjeux de la prise en charge du syndrome postarrêt cardiaque [2]. Au-delà des complications communes aux patients présentant des défaillances d'organes nécessitant une prise en charge en réanimation, les patients ayant présenté un arrêt cardiaque sont plus spécifiquement exposés aux pneumonies précoces et aux bactériémies [3–12]. En outre, le large recours à l'hypothermie thérapeutique comme principale mesure de neuroprotection a permis une meilleure compréhension de ses effets adverses qui incluent notamment un surrisque de complications infectieuses [13].

Cette revue descriptive se propose d'examiner l'évolution de l'incidence des complications infectieuses après arrêt cardiaque, et plus spécifiquement à l'ère de l'hypothermie thérapeutique. Ensuite, la physiopathologie et les facteurs de risque de ces complications seront examinés. Après discussion de leur impact clinique, leur prise en charge incluant le diagnostic, le traitement et la prévention sera abordée. Les relations entre hypothermie thérapeutique et complications infectieuses serviront de fil conducteur à cette revue. Les spécificités de la réanimation pédiatrique ne seront pas abordées.

Incidence

Les travaux de recherche autour du syndrome postarrêt cardiaque ont initialement porté sur les aspects cardiovasculaires et neurologiques considérés comme prioritaires. Ce n'est que vers les années 1980 que les complications infectieuses ont fait l'objet d'investigations spécifiques [3]. Gaussorgues et al. ont ainsi décrit 13 bactériémies sur un effectif de 33 arrêts

cardiaques extrahospitaliers [6]. Par la suite, Rello et al. ont rapporté que 24 % d'une cohorte de 96 patients avaient développé une pneumonie [10]. La troisième étude de Gajic et al., centrée sur les arrêts cardiaques intrahospitaliers, montrait que 46 % d'un effectif de 56 patients présentaient des complications infectieuses durant leur séjour en réanimation [5]. Une description plus complète était offerte par Tsai et al. en 2005 au sein d'une série de 117 patients, parmi lesquels 71 % développaient une complication infectieuse durant la première semaine [11].

Cependant, la prise en charge des patients réanimés avec succès après arrêt cardiaque a été profondément modifiée par la publication en 2002 de deux études clés démontrant l'intérêt de l'hypothermie thérapeutique [14,15]. Mais comme pour toutes les thérapeutiques, des effets adverses peuvent contrebalancer les effets bénéfiques. En particulier, un risque infectieux élevé a été mis en évidence de longue date en cas d'hypothermie périopératoire non intentionnelle ou lors de l'hypothermie thérapeutique utilisée en neurotraumatologie [16,17]. Si les études initiales ont rapporté une augmentation non significative des complications infectieuses [14], voire une absence d'effet [15], les registres multicentriques ont décrit un taux de pneumonies pouvant aller jusqu'à 48 % [18–20]. Quelques autres études rapportaient également le taux de complications infectieuses sans préciser la source infectieuse ou les bactéries en cause [3,14,19–24]. En revanche, ces complications ont été largement décrites par notre groupe. Parmi 421 patients admis en réanimation après arrêt cardiaque entre 2004 et 2008, dont 79 % bénéficiaient d'un traitement par hypothermie thérapeutique, 67 % d'entre eux présentaient des complications infectieuses, au premier rang desquelles les pneumonies, les bactériémies et les infections de cathéter central étaient les plus fréquentes [8]. Cette incidence élevée de pneumonies après arrêt cardiaque était ensuite confirmée par une étude bicentrique portant sur 641 arrêts cardiaques extrahospitaliers traités pour 78 % d'entre eux par hypothermie thérapeutique, et parmi lesquels 419 (65 %) patients présentaient une pneumonie précoce [9]. D'autres études se sont focalisées sur les pneumonies : dans une série coréenne de 123 arrêts cardiaques extrahospitaliers, une pneumonie était diagnostiquée dans 48 % des cas [12]. Dans un travail sur l'intérêt d'un changement systématique de sonde d'intubation trachéale après intubation préhospitalière, 25 % d'une série de 104 patients admis pour arrêt cardiaque extrahospitalier présentaient une pneumonie précoce. Mais le diagnostic n'était retenu qu'en cas d'isolement d'un micro-organisme dans les sécrétions bronchopulmonaires, dont certains semblent peu incriminables (*Aspergillus fumigatus* ou *Candida* spp) [25]. L'étude la plus récente portait sur les bactériémies : dans une série de 173 arrêts cardiaques extrahospitaliers bénéficiant d'hémocultures systématiques en salle de déchoquage, une bactériémie était mise en évidence dans 38 % des cas. Malgré la nécessité d'isoler à deux reprises

un pathogène évoquant une contamination cutanée, le taux élevé de bactéries usuellement peu pathogènes (*Corynebacterium*, *Staphylococcus epidermidis*) est frappant [4]. Les études dédiées aux complications infectieuses après arrêt cardiaque sont résumées dans le Tableau 1.

Au total, ces complications infectieuses sont donc très fréquentes après arrêt cardiaque et sont dominées par les pneumonies précoces et les bactériémies. Cependant, leur incidence varie considérablement et semble dépendre de la typologie des patients et des sites étudiés. Fait marquant, le manque de consensus sur les définitions de ces complications infectieuses est sans doute le facteur le plus important de variation de ces incidences. Cela est souligné dans un travail évaluant de façon rétrospective la valeur diagnostique de la procalcitonine après arrêt cardiaque, où la modification des critères diagnostiques de pneumonie faisait passer l'incidence du simple au double : le taux de pneumonie était de 29 % selon une définition dérivée du Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), de 51 % selon une définition observationnelle (évidence clinique d'infection, avec prescription concomitante d'antibiotiques, quel que soit l'isolement d'un pathogène) ou de 55 % selon la définition utilisée par l'International Cardiac Arrest Registry (fièvre, sécrétions purulentes, foyer radiologique et hyperleucocytose) [27]. Cette forte incidence des complications infectieuses à l'ère de l'hypothermie thérapeutique nécessite donc une discussion physiopathologique afin de clarifier les facteurs de risque.

Données physiopathologiques et facteurs de risque

Coma initial et procédures invasives durant le séjour en réanimation

Les patients victimes d'un arrêt cardiaque sont exposés à plusieurs situations associées avec un risque infectieux patent dès la phase préhospitalière (Tableau 2). Chronologiquement, le coma est la première étape, mais l'une des plus importantes, avec la perte de la protection des voies aériennes. Une relation a été établie en toxicologie entre la gravité des troubles de la vigilance évaluée par le score de Glasgow et le risque de pneumopathie d'inhalation [28]. Les patients inconscients sont à risque d'inhalation, qui peut être dominée par l'atteinte lésionnelle liée à l'acidité (*aspiration pneumonia* des Anglo-Saxons) ou par l'inoculum bactérien (*aspiration pneumonia*) [29]. Ce risque est accru par la distension gastrique en cas de ventilation au bouche-à-bouche ou au masque et par le massage cardiaque qui mobilise le contenu intra-abdominal. Les contusions pulmonaires résultant du massage cardiaque sont également susceptibles de favoriser le développement d'une atteinte infectieuse, même si ce risque a été démontré essentiellement en cas de trauma-

tisme thoracique [30]. Une protection des voies aériennes dès la phase préhospitalière pourrait diminuer le risque d'inhalation, même si aucune donnée claire ne confirme cette hypothèse. Enfin, la nécessité d'un abord vasculaire placé dans l'urgence n'est pas toujours compatible avec le respect des règles de l'asepsie cutanée.

Après l'admission du patient en réanimation, le risque infectieux rejoint celui de tout patient comateux nécessitant des thérapeutiques invasives de support d'organe. Des pneumonies précoces ou nosocomiales sont susceptibles de survenir, d'autant plus que le patient a inhalé et nécessite une ventilation mécanique prolongée. Un cathétérisme vésical, veineux central et artériel doit être pratiqué chez la quasi-totalité des patients, ce qui va de pair avec les risques infectieux usuels de ces procédures.

Rôle de l'appareil digestif

L'arrêt cardiaque réanimé représente un modèle d'ischémie-reperfusion systémique, au cours duquel certains organes constituent des cibles préférentielles. Dans la mesure où le tractus digestif est impliqué, plusieurs travaux suggèrent qu'une translocation bactérienne peut survenir après récupération d'une activité cardiaque spontanée. Une série historique de patients avec des durées de réanimation prolongées relevait un taux très élevé de bactériémies sans porte d'entrée évidente, ce qui supporte cette hypothèse [6]. Les auteurs de ce travail observaient une association entre diarrhées, isolement d'entérobactéries dans les hémocultures et faible taux de survie, suggérant un lien entre choc, altération de la perfusion mésentérique et translocation bactérienne. En outre, il est désormais établi que toute défaillance viscérale aiguë entraîne des altérations fonctionnelles du tube digestif. Dans le cadre de l'arrêt cardiaque, une intolérance digestive et des lésions endoscopiques sont fréquentes [31], ce qui est corroboré par la mise en évidence de concentrations élevées d'IFABP urinaires ou plasmatiques (*intestinal fatty acid-binding protein*, témoin de la perméabilité intestinale) et de faibles concentrations de citrulline plasmatique (reflétant la masse entérocytaire fonctionnelle) [32,33]. Les concentrations élevées d'endotoxine observées chez les patients les plus sévèrement atteints confortent par ailleurs la thèse de la translocation bactérienne comme moteur de la réponse inflammatoire systémique [33].

Ischémie-reperfusion et état de choc

L'état de choc favorise les complications infectieuses par un double mécanisme. D'une part, l'ischémie mésentérique est un effet indésirable bien connu des fortes doses de catécholamines exogènes, notamment de l'adrénaline, par le biais d'une vasoconstriction excessive et d'une altération de la perfusion des muqueuses intestinales. Les autres effets

Tableau 1 Méthodologie, caractéristiques et principales conclusions des études dédiées aux complications infectieuses après arrêt cardiaque

Premier auteur, année de publication et référence	Nombre de patients et type d'arrêt cardiaque	Période d'inclusion	Proportion de patients traités par hypothermie thérapeutique	Incidence et source infectieuse	Impact
Gaussorgues et al., 1988 [6]	Étude monocentrique ; 33 ACREH	Non précisée	0 %	40 % des patients présentaient une bactériémie (durant les 12 premières heures de l'admission)	Pas d'analyse
Rello et al., 1995 [10]	Étude monocentrique ; 96 patients (63 ACREH/33 ACRH)	1992–1993	0 %	24 % des patients présentaient une pneumonie (durant le séjour en réanimation)	Allongement de la durée de ventilation mécanique. Pas de différence de mortalité
Gajic et al., 2004 [5]	Étude monocentrique ; 56 patients (44 ACREH/12 ACRH)	1995–2001	0 %	46 % des patients présentaient une complication infectieuse durant le séjour en réanimation : 17 pneumonies, 6 infections de cathéter, 5 bactériémies, 4 infections urinaires, 8 divers	Allongement de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour. Pas de différence de mortalité
Tsai et al., 2005 [11]	Étude monocentrique ; 117 ACREH	1999–2004	0 %	71 % des patients présentaient une complication infectieuse durant la première semaine en réanimation : 71 pneumonies (incluant 11 cas causes de l'ACR), 15 bactériémies (incluant 1 cas causes de l'ACR), 9 infections urinaires (incluant 1 cas causes de l'ACR), 10 divers (incluant 2 infections intra-abdominales causes de l'ACR)	Pas de différence de durée de séjour ou de mortalité
Mongardon et al., 2011 [8]	Étude monocentrique ; 421 ACREH	2004–2008	79 %	67 % des patients présentaient une complication infectieuse durant le séjour en réanimation : 264 pneumonies précoces (≤ 5 jours), 54 pneumonies tardives (> 5 jours) ; 35 bactériémies ; 11 infections de cathéter ; 13 divers	Allongement de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour. Pas de différence de devenir neurologique ou de mortalité

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)					
Premier auteur, année de publication et référence	Nombre de patients et type d'arrêt cardiaque	Période d'inclusion	Proportion de patients traités par hypothermie thérapeutique	Incidence et source infectieuse	Impact
Perbet et al., 2011 [9]	Étude bicentrique ; 641 ACREH	2002–2008	78 %	65 % des patients présentaient une pneumonie (durant les 3 premiers jours)	Allongement de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour. Pas de différence de devenir neurologique ou de mortalité
Davies et al., 2013 [26]	Étude monocentrique ; 138 ACREH	2007–2010	Non précisée	69 % des patients qui avaient un prélèvement pulmonaire présentaient une pneumonie 47 % des patients qui avaient une hémoculture prélevée présentaient une bactériémie	Amélioration de la survie des patients qui recevaient une antibiothérapie
Pabst et al., 2013 [25]	Étude monocentrique ; 104 ACREH	2007–2012	100 %	25 % des patients présentaient une pneumonie (durant les 4 premiers jours)	Allongement de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour. Augmentation du taux de trachéotomie. Pas de différence de mortalité
Coba et al., 2014 [4]	Étude monocentrique ; 173 ACREH	2007–2009	Non précisée	38 % des patients présentaient une bactériémie (à l'admission aux urgences)	Pas de différence de durée de séjour hospitalier ou de mortalité
Woo et al., 2014 [12]	Étude monocentrique ; 123 ACREH	2008–2010	100 %	48 % des patients présentaient une pneumonie (durant les 7 premiers jours)	Allongement de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour. Augmentation du taux de trachéotomie. Aggravation de l'évolution neurologique à 1 mois, mais pas à la sortie de l'hôpital. Pas de différence de mortalité

ACREH : arrêt cardiorespiratoire extrahospitalier ; ACRIH : arrêt cardiorespiratoire intrahospitalier.

Tableau 2 Principaux déterminants physiopathologiques des complications infectieuses après arrêt cardiaque		
Facteurs liés au patient et à l'arrêt cardiaque	Facteurs liés aux défaillances viscérales	Facteurs liés aux thérapeutiques engagées
Coma Perte de protection des voies aériennes Inhalation Hypoperfusion tissulaire Translocation bactérienne	Immunoparalysie	Ventilation mécanique Insertion de cathéters (vésicaux, artériels, veineux, canules d'assistance circulatoire) Hypothermie thérapeutique Médicaments (inhibiteurs de la pompe à protons, agents de la sédation)

indésirables des catécholamines incluant la stimulation de la croissance bactérienne, une accélération de la formation du biofilm, une insulino-résistance avec hyperglycémie sont également susceptibles d'augmenter le risque d'infection nosocomiale [34]. D'autre part, le choc postarrêt cardiaque partage des similitudes cliniques et physiopathologiques avec le choc septique, où une phase pro-inflammatoire aiguë cohabite avec un état anti-inflammatoire prolongé, aboutissant à un état d'immunoparalysie secondaire avec une vulnérabilité accrue aux infections nosocomiales [35]. Les données cliniques sur ce sujet sont cependant rares. Une seule étude a spécifiquement investigué la réponse immunitaire après arrêt cardiaque : dans une série de 20 patients, Beurskens et al. ont mis en évidence que les patients victimes d'un arrêt cardiaque présentaient une réponse immunitaire éteinte face aux pyogènes. La diminution de l'expression HLA-DR sur les monocytes, qui est le seul marqueur d'immunodépression constamment corrélé avec la survenue d'infections nosocomiales, confirme ainsi une augmentation de la susceptibilité aux complications infectieuses [36].

Rôle de l'hypothermie thérapeutique

L'instauration d'une procédure d'hypothermie thérapeutique améliore la survie et le pronostic des patients victimes d'un arrêt cardiaque extrahospitalier avec un rythme initial choquable. Son usage a été étendu aux arrêts cardiaques intrahospitaliers et aux rythmes non choquables [2]. Comme nous l'avons précédemment souligné, les études pilotes fournissaient peu de détails sur les effets adverses [14,15]. Notre groupe a conduit la première étude descriptive dédiée aux complications infectieuses depuis l'avènement de l'hypothermie thérapeutique [8]. Une avancée supplémentaire a été permise par l'investigation des facteurs de risque de pneumonie : en analyse multivariée, l'hypothermie thérapeutique était le seul facteur de risque indépendamment associé avec la survenue d'une pneumonie précoce (OR = 1,9 [1,28–2,8] ; $p = 0,001$) [9]. Par ailleurs, les résultats récents de l'étude TTM suggèrent qu'une stratégie de contrôle thermique visant une température de 36 °C procure autant de

bénéfice neurologique que 33 °C, ouvrant la discussion autour du niveau thermique optimal à proposer après arrêt cardiaque [37] : le taux de pneumonie n'était pas différent entre les deux bras de ce travail randomisé et contrôlé, malgré une discrète tendance en défaveur du groupe 33 °C. Des conclusions identiques peuvent être tirées d'une étude ancillaire de cet essai où les auteurs ont montré que les deux objectifs thermiques exposaient à des niveaux similaires de susceptibilité au sepsis, à travers l'étude de l'expression HLA-DR et de la réponse immunitaire à des antigènes bactériens [36]. Cela suggère que le risque infectieux semble superposable pour ces deux cibles thermiques.

Ce surrisque engendré par l'hypothermie peut être expliqué par la myriade des mécanismes effecteurs de l'hypothermie thérapeutique incluant notamment des propriétés anti-inflammatoires majeures. Bénéfique en termes de neuroprotection, cet effet pourrait devenir délétère du point de vue anti-infectieux [38]. En effet, l'hypothermie thérapeutique diminue la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, l'expression des *heat shock proteins*, la migration leucocytaire et la phagocytose, entraînant une immunodépression cellulaire et humorale relative [39–41]. L'hypothermie entraîne également une hyperglycémie et une insulino-résistance, propres à favoriser les complications septiques en réanimation [13,42]. Enfin, au-delà de l'atteinte des défenses anti-infectieuses, l'instauration d'une procédure d'hypothermie thérapeutique empêche la détection de la fièvre, signe cardinal de sepsis [38].

Un autre point marquant réside dans le manque de données sur les effets de l'hypothermie sur la croissance et le métabolisme bactérien. In vitro, l'augmentation de la température de 35 à 40,5 °C conduit à une augmentation de l'activité antimicrobienne des antibiotiques, à travers une réduction des concentrations minimales inhibitrices [43]. De façon similaire, l'activité antimicrobienne de la pénicilline à l'encontre d'une souche de *Enterococcus faecalis* est plus élevée à 37 qu'à 30 °C [44]. Dans un modèle de pneumonie à pneumocoque, suivie de ventilation mécanique et d'hypothermie, l'hypothermie ne modifiait pas l'inoculum bactérien, mais réduisait le chimiotactisme [45]. À l'inverse, un

traitement par hypothermie aggravait la sévérité de péritonites fécales expérimentales [46]. Cela suggère que l'impact de l'hypothermie thérapeutique est différent selon la source de l'infection et selon la chronologie d'institution par rapport au sepsis. Toutefois, l'hypothermie thérapeutique ne modifie pas l'écologie bactérienne des pneumonies précoces [9].

Ce débat sur l'effet délétère de l'hypothermie est bien connu en neuro-réanimation. Un taux plus élevé de pneumonies et d'infections du site opératoire est habituellement observé en cas de traitement par hypothermie thérapeutique pour accident vasculaire cérébral ou traumatisme crânien. Mais d'autres études de neurotraumatologie n'ont pas rapporté ces complications, avec le biais potentiel que les politiques d'antibiothérapies étaient très larges pour certaines équipes [47]. Une méta-analyse récente, qui n'incluait qu'une seule étude dans le cadre de l'arrêt cardiaque, concluait que l'hypothermie thérapeutique était associée à un surrisque de pneumonie et de sepsis [48]. Mais une plus longue durée en neuro-réanimation, une instauration en général différée par rapport à l'admission, des niveaux d'hypothermie différents et l'effet additif immunosuppresseur des barbituriques, utilisés en général à ce stade d'hypertension intracrânienne réfractaire, empêchent toute comparaison supplémentaire avec l'arrêt cardiaque.

Au total, les données cliniques disponibles suggèrent que les complications infectieuses sont plus fréquentes dans les populations de patients bénéficiant d'une procédure d'hypothermie thérapeutique.

Modalités et critères diagnostiques

Le diagnostic des complications infectieuses après arrêt cardiaque représente un challenge pour les cliniciens, et peu de données sont disponibles dans la littérature. Si les critères diagnostiques deviennent vraisemblablement similaires à ceux des autres patients hospitalisés en réanimation trois à quatre jours après l'arrêt cardiaque, deux phases sont spécifiquement problématiques : l'hypothermie thérapeutique et le réchauffement.

Les premières heures de la prise en charge en réanimation sont marquées par de nombreux facteurs confondants : la température à l'admission est potentiellement influencée par la température ambiante, le temps passé lors des procédures d'explorations étiologiques (coronarographie, tomodensitométrie) et le transport [49]. Par la suite, l'induction de l'hypothermie thérapeutique, désormais souvent débutée dès la phase préhospitalière, empêche le suivi de la température spontanée, devenue totalement modulée par les méthodes de refroidissement durant les premières 24–36 heures après l'admission. La radiographie pulmonaire est d'interprétation délicate, avec la présence d'atélectasies, de contusion pulmonaire et d'œdème pulmonaire qui se combi-

nent et réduisent son intérêt diagnostique. La tomodensitométrie thoracique pourrait être plus discriminante, mais elle implique le déplacement de patients souvent instables [50]. L'apport des biomarqueurs pourrait contourner ces difficultés. Malheureusement, la concentration des leucocytes est modifiée par l'hypothermie. De même, le suivi des concentrations de protéine C réactive ne permet pas d'identifier la présence d'une complication infectieuse en raison de son manque de spécificité face au syndrome inflammatoire majeur que représente le syndrome postarrêt cardiaque. La procalcitonine était dans ce contexte porteuse d'espoir, mais, là encore, toutes les investigations publiées ont souligné sa faible capacité à discriminer la présence d'un sepsis du syndrome postarrêt cardiaque par lui-même [7,27,51]. L'apport du sTREM-1 s'est également avéré décevant [52].

Les critères diagnostiques sont limités à ceux usuellement utilisés hors du cadre de l'arrêt cardiaque, mais ils diffèrent grandement selon les études. Concernant les pneumonies, les études dédiées ont utilisé la plupart du temps des critères simples, allant de l'association d'une fièvre et d'un foyer radiologique [3] jusqu'à une stricte combinaison de critères clinoradiologiques [19]. À l'extrême, le seul isolement d'un pathogène est parfois considéré comme témoin d'une pneumonie [25]. La prescription d'une antibiothérapie en réanimation est également un témoin extrêmement discutable de la présence d'une complication infectieuse [53], car il est établi que les patients sont traités par excès après arrêt cardiaque [8]. Le caractère rétrospectif des études est une autre limite dans la détermination de la présence même et de la source d'une complication infectieuse. Notre groupe a utilisé des critères pragmatiques de pneumonie précoce définie comme la présence d'anomalie auscultatoire compatible avec un infiltrat radiologique récent et la positivité d'une culture quantitative d'un prélèvement respiratoire. En l'absence de réalisation d'un prélèvement respiratoire, le diagnostic était retenu lorsque les signes clinoradiologiques étaient associés à des sécrétions bronchiques purulentes et à une hypoxémie non expliquée par une cause extra-infectieuse [8,9]. La valeur d'un score combinant ces éléments, superposable au CPIS utilisé pour le diagnostic des pneumonies acquises sous ventilation mécanique, n'a cependant jamais été spécifiquement étudiée [54].

Les autres sources infectieuses, principalement les bactériémies, sont habituellement identifiées après la mise en évidence d'une bactérie dans un site normalement stérile, mais impliquent par exemple que des hémocultures soient prélevées de façon systématique à l'admission et durant la phase de modulation de la température. L'utilité et la rentabilité de cette pratique n'ont jamais été évaluées, et la plupart des études rétrospectives sur ce sujet ne précisent pas les modalités de réalisation des hémocultures. Seules trois études spécifiaient que ces prélèvements étaient prélevés en routine à l'admission [4,6,8]. La différence des taux de bactériémie

entre les études peut s'expliquer par plusieurs points : délai de prélèvement par rapport à l'arrêt cardiaque, volume de sang prélevé, inclusion de patients moribonds décédant dans les heures suivant l'admission. Cela implique qu'un diagnostic reposant apparemment sur des critères objectifs, par opposition à la pneumonie qui peut s'appuyer sur des critères plus subjectifs, n'est peut-être pas aussi standardisé qu'il y paraît.

À la fin de la phase de réchauffement ou dans les 24–48 premières heures en l'absence de procédure d'hypothermie thérapeutique, une fièvre de bas grade, aux alentours de 38–38,5 °C, peut survenir dans le cadre de l'activation non spécifique de l'inflammation [2]. La difficulté est alors de ne pas méconnaître un événement septique et de ne pas traiter par excès des signes non spécifiques. À l'instar de la période d'hypothermie, les variations de concentration de procalcitonine sur les premiers jours ne permettent pas de discriminer les patients infectés ou non [7]. Selon notre opinion, la décision de traiter devrait reposer sur les mêmes critères pragmatiques que ceux utilisés lors de l'hypothermie thérapeutique.

Comme lors de tous les états infectieux graves, a fortiori lorsqu'ils surviennent chez des patients déjà physiologiquement précaires, un diagnostic et un traitement précoces, sont les clés de la prise en charge. Même si ce point n'a jamais fait l'objet d'une évaluation, notre pratique est de réaliser des hémocultures systématiques durant les trois premiers jours. De la même manière, même si la pratique des radiographies thoraciques à la demande a montré sa non-infériorité et si les facteurs confondants décrits plus haut sont souvent présents, nous suggérons la pratique d'une radiographie thoracique quotidienne durant cette même période, compte tenu des faibles coûts et morbidités.

Impact des complications infectieuses après arrêt cardiaque

L'évaluation des conséquences cliniques d'une éventuelle infection est centrale dans l'appréciation de cette problématique et peut revêtir différents aspects. Ainsi, une enquête allemande révélait que la présence d'une pneumonie d'inhalation était considérée comme une contre-indication à l'instauration d'une procédure d'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque pour 12 % des réanimateurs interrogés, qui se privent ainsi d'un traitement potentiellement utile [55]. En outre, l'hyperthermie générée par la complication infectieuse peut aggraver les lésions neurologiques [56].

L'appréciation précise du poids des complications infectieuses est rendue difficile par la méthodologie rétrospective des études sur ce thème, sans qu'un ajustement sur la gravité des patients ait été effectué, ni qu'une analyse par score de propension ait été proposée. Cette première limite posée, la plupart des études convergent vers un allongement de la

durée de ventilation mécanique et du séjour en réanimation (Tableau 1) [5,8–10,12,25], avec l'augmentation des dépenses de santé en résultant [57]. Toutefois, cela amène la seconde limitation, avec le problème de la relation de causalité ou d'association. En effet, comme les patients avec un meilleur pronostic sont susceptibles d'être ventilés plus longtemps que les patients décédant plus précocement, les infections nosocomiales sont également susceptibles de survenir davantage dans ce sous-groupe de patients.

À l'inverse, l'évolution neurologique et la survie ne semblent pas affectées par la survenue de complications infectieuses [5,8–12,25], que ce soit avant ou après l'avènement de l'hypothermie thérapeutique. On peut supposer que les conséquences systémiques d'un sepsis sont bien moindres que celles liées au syndrome postarrêt cardiaque et à l'anoxo-ischémie cérébrale. L'importante proportion de patients traités par antibiothérapie dans les études les plus récentes suggère que les réanimateurs sont conscients de ce risque infectieux, mais aboutissant sans nul doute dans certains cas à une forme d'antibiothérapie préemptive et de surprescription [8]. La relation entre infection et mortalité après arrêt cardiaque doit également être interprétée avec, en perspective, le fait que les complications nosocomiales surviennent d'autant plus que la durée de séjour est longue, en rapport avec un meilleur pronostic [18,19]. Toutefois, l'absence apparente d'impact des complications infectieuses sur des critères « durs » de survie ou de devenir neurologique implique que le bénéfice net de l'hypothermie thérapeutique reste largement positif, non contrebalancé par les effets adverses, notamment septiques.

Prise en charge thérapeutique et prévention

Choix de l'antibiothérapie

Les pratiques de l'antibiothérapie probabiliste doivent suivre les mêmes règles que celles employées en réanimation, en veillant notamment à adapter les posologies en fonction des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques inhérentes à cette situation (augmentation parfois majeure du volume de distribution, altération des émonctoires rénaux et hépatiques). Malheureusement, peu de données cliniques *in vivo* sont disponibles sur les adaptations posologiques à adopter en situation d'hypothermie, dans la mesure où cette dernière modifie les étapes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie [58]. Un prélèvement microbiologique du site présumé doit également précéder toute antibiothérapie (Tableau 3).

Les caractéristiques microbiologiques des pneumonies après arrêt cardiaque dépendent fortement du délai de survenue et de l'écologie bactérienne du pays de l'étude. Globalement, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*

Tableau 3 Proposition de mesures de prévention et de traitement des complications infectieuses après arrêt cardiaque

<p>Changement des abords vasculaires insérés lors de la phase préhospitalière</p> <p>Application des mesures usuelles de prévention des pneumonies acquises sous ventilation mécanique et d'infection de cathéter veineux central</p> <p>Réduction des doses d'agents sédatifs, avec sevrage rapide dès le retour à la normothermie</p> <p>Obtention et maintien d'une normoglycémie (objectif : 5–8 mmol/l)</p> <p>Réalisation d'hémocultures et de radiographie de thorax quotidiennes pendant les trois premiers jours</p> <p>Pas d'intérêt diagnostique des biomarqueurs (protéine C réactive, procalcitonine)</p> <p>Réalisation de prélèvements bronchopulmonaires et initiation d'une antibiothérapie probabiliste dès que des critères pragmatiques de pneumonie sont présents (sécrétions purulentes, foyer radiologique persistant)</p> <p>Désescalade de l'antibiothérapie dès que possible</p> <p>Discussion d'une réduction de la durée de traitement des pneumonies précoces à 5 jours ; ne pas dépasser 7 jours de traitement</p>
--

représentent la majorité des bactéries Gram positif, tandis les entérobactéries prédominent parmi les Gram négatif [5,8–11,59]. Cette distribution est proche de celle retrouvée lors des pneumonies précoces après coma de cause médicale ou traumatique [60,61]. Ensuite, quand la durée de ventilation se prolonge, la proportion de bacilles Gram négatif non fermentant augmente, comme c'est habituellement le cas pour les pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Malheureusement, une seule étude a rapporté les antibiogrammes isolés après prélèvement respiratoire et admission pour arrêt cardiaque, ainsi que le choix des molécules avec les succès et échecs consécutifs [9]. Cela suggère que les associations céphalosporine de troisième génération–métronidazole ou amoxicilline–acide clavulanique pourraient être choisies en première intention en cas de pneumonie précoce après arrêt cardiaque extrahospitalier dans un pays à faible taux de résistance aux antibiotiques. Les pneumonies tardives devraient être traitées selon les recommandations internationales usuelles, adaptées à l'épidémiologie locale, afin de couvrir notamment le *Pseudomonas aeruginosa*. L'analyse de l'antibiogramme est ensuite nécessaire afin d'adapter la molécule. Il est à noter qu'à ce jour, aucune étude n'a comparé la microbiologie des événements infectieux survenant après arrêt cardiaque intra- versus extrahospitalier.

Dans la mesure où les bactériémies constituent la seconde source infectieuse, le raisonnement microbiologique doit bien sûr intégrer la nécessité de couvrir les pathogènes sup-

posés. Les autres sites infectieux (colites à *Clostridium difficile*, infections urinaires...) doivent être pris en charge de la même façon que pour les patients admis en réanimation pour un autre motif.

Mesures préventives

La prévention des complications infectieuses est un point majeur à envisager afin d'optimiser la prise en charge après arrêt cardiaque (Tableau 3). Les mesures usuelles (*bundles*) de prévention des pneumonies acquises sous ventilation mécanique sont parfaitement applicables [62]. L'intérêt spécifique d'un contrôle précoce (sur les lieux de l'arrêt cardiaque) ou différé (à l'admission hospitalière) des voies aériennes n'a jamais été spécifiquement évalué et les études s'intéressant à l'impact de la technique de contrôle des voies aériennes ne reportaient pas les taux de pneumonies. Afin de prévenir les infections liées aux cathéters, les accès veineux périphériques ou centraux mis en place lors de la phase préhospitalière doivent être remplacés dès que possible en respectant les principes d'antisepsie cutanée. À noter que le risque infectieux peut légitimement être influencé par la méthode de refroidissement, puisque les méthodes endovasculaires comportent plus de risque infectieux que les méthodes de surface [19].

Comme chez tous les patients requérant une sédation, les doses d'agents anesthésiques doivent être réduites au minimum dès le réchauffement, à défaut de pouvoir être arrêtées, pour permettre l'évaluation neurologique, et favoriser la ventilation spontanée et la toux. Dans un faible collectif de patients hospitalisés pour arrêt cardiaque, l'utilisation de molécules de courte demi-vie (propofol–rémifentanyl) permettait une plus courte durée de ventilation mécanique que le recours à des molécules de demi-vie plus longue (midazolam–fentanyl) [63]. Cependant, le taux de pneumonie n'était qu'un objectif secondaire, et l'effectif était insuffisant pour mettre en évidence une différence significative. De la même façon, l'utilisation de curares durant la phase d'hypothermie n'a pas montré d'influence significative sur la survenue de pneumonie précoce [59].

De même, l'impact de certains médicaments souvent nécessaires après arrêt cardiaque n'a jamais été investigué dans ce contexte. Si les inhibiteurs de la pompe à proton majorent le risque de pneumonie acquise sous ventilation mécanique dans de larges cohortes de patients de réanimation [64], leur prescription est souvent nécessaire en raison de la coadministration de traitements antiagrégants/anticoagulants ; le ratio risque/bénéfice semble donc bénéfique après arrêt cardiaque. Enfin, le maintien d'une normoglycémie est un objectif important dans ce contexte, non seulement parce que l'impact sur le pronostic neurologique est réel, mais également car l'hyperglycémie favorise les complications infectieuses [42].

Une piste récente a été suggérée par Roquilly et al. à travers l'effet immunomodulateur des corticostéroïdes chez les patients de réanimation. Ainsi, un traitement de cinq à sept jours par hydrocortisone réduisait le taux de pneumonie liée aux soins après polytraumatisme [65]. Une tendance similaire était mise en évidence chez les patients traumatisés crâniens, où la soudaineté et la profondeur du coma peuvent être semblables à celles rencontrées après arrêt cardiaque [66]. Enfin, un essai randomisé portant sur l'intérêt de la dexaméthasone administrée durant la circulation extracorporelle pour chirurgie cardiaque — autre situation présentant des éléments physiopathologiques comparables à l'arrêt cardiaque — a montré que les patients traités par corticostéroïde développaient deux fois moins de pneumonie postopératoire [67]. Dans le contexte de l'arrêt cardiaque, le rôle de la corticothérapie a été peu investigué, alors qu'une insuffisance surrénalienne affecte jusqu'à près de la moitié des survivants [68]. Mentzoglou et al. ont démontré que les corticostéroïdes (bolus de prednisolone suivi par une administration d'hydrocortisone en cas de choc) permettaient, en association avec de la vasopressine, un plus fort taux de récupération d'une activité cardiaque spontanée, ainsi qu'une amélioration de la survie [69]. Cependant, la proportion de complications infectieuses ne différait pas entre les patients traités ou non. De prochains travaux devraient évaluer spécifiquement le rôle potentiel des corticostéroïdes dans la survenue des complications infectieuses après arrêt cardiaque.

La place de la décontamination digestive sélective n'a jamais été appréciée après arrêt cardiaque, bien que cette pratique soit discutée dans la population générale de réanimation et proposée par certains auteurs après arrêt cardiaque réanimé [36]. L'émergence des résistances bactériennes constitue bien sûr le frein potentiel à l'application large de cette politique, même si les données initiales sur ce point sont plutôt rassurantes [70]. Cette pratique pourrait en théorie être intéressante dans ce sous-groupe de patients ayant globalement et relativement une courte durée de séjour en réanimation et devrait, elle aussi, être évaluée dans de futurs travaux. Enfin, un traitement préemptif court par trois à cinq jours d'antibiothérapie pourrait s'avérer une piste intéressante et fait partie des pratiques de certains centres [51]. Si une récente étude a suggéré que les patients recevant une antibiothérapie durant leur séjour en réanimation pour arrêt cardiaque avaient un taux de mortalité moins élevé [26], comme déjà suggéré par un précédent registre [19], la méthodologie était insatisfaisante pour conclure quant à l'intérêt de cette pratique. Une étude multicentrique randomisée est en cours (essai ANTHARTIC), afin de préciser l'impact d'un traitement court par amoxicilline-acide clavulanique chez des patients admis pour arrêt cardiaque et bénéficiant d'une procédure d'hypothermie thérapeutique (clinicaltrials.gov, NCT02186951).

Conclusion

Des données convergentes sont désormais disponibles concernant les complications infectieuses après arrêt cardiaque, notamment à l'ère de l'hypothermie thérapeutique. Si le recours à l'hypothermie apparaît majorer le risque infectieux, les conséquences semblent maîtrisables et confirment le bénéfice net global de cette procédure. Toutefois, ces données descriptives issues de travaux rétrospectifs ouvrent la porte à de nombreuses investigations visant à préciser la place de certaines pratiques, concernant notamment la stratégie d'antibiothérapie, susceptibles de minimiser la survenue et l'impact de cet effet adverse.

Liens d'intérêts : Nicolas Mongardon ne déclare aucun lien d'intérêt. Alain Cariou a reçu des honoraires de la part de la société Bard France pour sa participation à un symposium.

Références

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al (2014) Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 129:399–410
2. Mongardon N, Dumas F, Ricome S, et al (2011) Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care* 1:45
3. Bjork RJ, Snyder BD, Champion BC, Loewenson RB (1982) Medical complications of cardiopulmonary arrest. *Arch Intern Med* 142:500–3
4. Coba V, Jaehne AK, Suarez A, et al (2014) The incidence and significance of bacteremia in out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 85:196–202
5. Gajic O, Festic E, Afessa B (2004) Infectious complications in survivors of cardiac arrest admitted to the medical intensive care unit. *Resuscitation* 60:65–9
6. Gaussorgues P, Gueugniaud PY, Vedrinne JM, et al (1988) Bacteremia following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 14:575–7
7. Mongardon N, Lemiale V, Perbet S, et al (2010) Value of procalcitonin for diagnosis of early onset pneumonia in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Intensive Care Med* 36:92–9
8. Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, et al (2011) Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med* 39:1359–64
9. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, et al (2011) Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1048–54
10. Rello J, Valles J, Jubert P, et al (1995) Lower respiratory tract infections following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Clin Infect Dis* 21:310–4
11. Tsai MS, Chiang WC, Lee CC, et al (2005) Infections in the survivors of out-of-hospital cardiac arrest in the first 7 days. *Intensive Care Med* 31:621–6
12. Woo JH, Lim YS, Yang HJ, et al (2014) Factors associated with pneumonia in post-cardiac arrest patients receiving therapeutic hypothermia. *Am J Emerg Med* 32:150–5
13. Polderman KH (2009) Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 37: S186–S202

14. Hypothermia After Cardiac Arrest group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549–56
15. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557–63
16. Knaepel A (2012) Inadvertent perioperative hypothermia: a literature review. *J Perioper Pract* 22:86–90
17. Crossley S, Reid J, McLatchie R, et al (2014) A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. *Crit Care* 18:R75
18. Dankiewicz J, Schmidbauer S, Nielsen N, et al (2014) Safety, feasibility, and outcomes of induced hypothermia therapy following in-hospital cardiac arrest—evaluation of a large prospective registry. *Crit Care Med* 42:2537–45
19. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, et al (2011) Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 39:57–64
20. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, et al (2009) Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 53:926–34
21. Pichon N, Amiel JB, Francois B, et al (2007) Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 11:R71
22. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, et al (2006) From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 34:1865–73
23. Fries M, Stoppe C, Brucken D, et al (2009) Influence of mild therapeutic hypothermia on the inflammatory response after successful resuscitation from cardiac arrest. *J Crit Care* 24:453–7
24. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, et al (1998) Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 39:61–6
25. Pabst D, Romer S, Samol A, et al (2013) Predictors and outcome of early-onset pneumonia after out-of-hospital cardiac arrest. *Respir Care* 58:1514–20
26. Davies KJ, Walters JH, Kerslake IM, et al (2013) Early antibiotics improve survival following out-of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 84:616–9
27. Annborn M, Dankiewicz J, Erlinge D, et al (2013) Procalcitonin after cardiac arrest - an indicator of severity of illness, ischemia-reperfusion injury and outcome. *Resuscitation* 84:782–7
28. Adnet F, Baud F (1996) Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia. *Lancet* 348:123–4
29. Marik PE (2010) Aspiration syndromes: aspiration pneumonia and pneumonitis. *Hosp Pract* (1995) 38:35–42
30. Antonelli M, Moro ML, Capelli O, et al (1994) Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest* 105:224–8
31. L'Her E, Cassaz C, Le Gal G, et al (2005) Gut dysfunction and endoscopic lesions after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 66:331–4
32. Piton G, Belon F, Cypriani B, et al (2013) Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. *Crit Care Med* 41:2169–76
33. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al (2013) Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation* 84:60–5
34. Mongardon N, Dyson A, Singer M (2009) Pharmacological optimization of tissue perfusion. *Br J Anaesth* 103:82–8
35. Asehnoune K, Roquilly A, Abraham E (2012) Innate immune dysfunction in trauma patients: from pathophysiology to treatment. *Anesthesiology* 117:411–6
36. Beurskens CJ, Horn J, de Boer AM, et al (2014) Cardiac arrest patients have an impaired immune response, which is not influenced by induced hypothermia. *Crit Care* 18:R162
37. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al (2013) Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369:2197–206
38. Kuchena A, Merkel MJ, Hutchens MP (2014) Postcardiac arrest temperature management: infectious risks. *Curr Opin Crit Care* 20:507–15
39. Biggar WD, Bohn DJ, Kent G, et al (1984) Neutrophil migration in vitro and in vivo during hypothermia. *Infect Immun* 46:857–9
40. Hashiguchi N, Shiozaki T, Ogura H, et al (2003) Mild hypothermia reduces expression of heat shock protein 60 in leukocytes from severely head-injured patients. *J Trauma* 55:1054–60
41. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, et al (2002) Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* 30:1499–502
42. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–67
43. Mackowiak PA, Marling-Cason M, Cohen RL (1982) Effects of temperature on antimicrobial susceptibility of bacteria. *J Infect Dis* 145:550–3
44. Hinks ET, Daneo-Moore L, Braverman S (1977) Temperature effects on minimum inhibitory and bactericidal concentrations of cell wall antibiotics in *Streptococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 12:281–3
45. Beurskens CJ, Aslami H, Kuipers MT, et al (2012) Induced hypothermia is protective in a rat model of pneumococcal pneumonia associated with increased adenosine triphosphate availability and turnover*. *Crit Care Med* 40:919–26
46. Torossian A, Ruehlmann S, Middeke M, et al (2004) Mild pre-septic hypothermia is detrimental in rats. *Crit Care Med* 32:1899–903
47. Polderman KH (2004) Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality — part 2: practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 30:757–69
48. Geurts M, Macleod MR, Kollmar R, et al (2014) Therapeutic hypothermia and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 42:231–42
49. Ricome S, Dumas F, Mongardon N, et al (2013) Predictors of external cooling failure after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 39:620–8
50. Chelly J, Mongardon N, Dumas F, et al (2012) Benefit of an early and systematic imaging procedure after cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. *Resuscitation* 83:1444–50
51. Engel H, Ben Hamouda N, Portmann K, et al (2013) Serum procalcitonin as a marker of post-cardiac arrest syndrome and long-term neurological recovery, but not of early-onset infections, in comatose post-anoxic patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 84:776–81
52. Adib-Conquy M, Monchi M, Goulenok C, et al (2007) Increased plasma levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and procalcitonin after cardiac surgery and cardiac arrest without infection. *Shock* 28:406–10
53. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al (2013) Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomised clinical trial. *JAMA* 311:45–52
54. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al (2003) Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 31:676–82
55. Wolftrum S, Radke PW, Pischon T, et al (2007) Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest — a nationwide survey on the implementation of the ILCOR guidelines in German intensive care units. *Resuscitation* 72:207–13

56. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al (2001) Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 161:2007–12
57. Farmer JC (2011) Therapeutic hypothermia: is there an unintended surcharge? *Crit Care Med* 39:1570–1
58. van den Broek MP, Groenendaal F, Egberts AC, Rademaker CM (2010) Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet* 49:277–94
59. Lascarrou JB, Le Gouge A, Dimet J, et al (2014) Neuromuscular blockade during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: observational study of neurological and infectious outcomes. *Resuscitation* 85:1257–62
60. Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, et al (2004) Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology* 100:234–9
61. Christ A, Arranto CA, Schindler C, et al (2006) Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patients. *Intensive Care Med* 32:1423–7
62. Bassi GL, Ferrer M, Marti JD, et al (2014) Ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 35:469–81
63. Bjelland TW, Dale O, Kaisen K, et al (2012) Propofol and remifentanyl versus midazolam and fentanyl for sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a randomised trial. *Intensive Care Med* 38:959–67
64. MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR (2014) Histamine-2 receptor antagonists versus proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med* 174:564–74
65. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, et al (2011) Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomised controlled HYPOLYTE study. *JAMA* 305:1201–9
66. Asehnoune K, Seguin P, Allary J, et al (2014) Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2:706–16
67. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, et al (2012) Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomised controlled trial. *JAMA* 308:1761–7
68. Pene F, Hyvernat H, Mallet V, et al (2005) Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med* 31:627–33
69. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al (2013) Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomised clinical trial. *JAMA* 310:270–9
70. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH (2013) Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13:328–41