

Recommandations Formalisées d'Experts

CONTROLE CIBLE DE LA TEMPERATURE EN REANIMATION (HORS NOUVEAU-NES)

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 Neuro Anesthésie Réanimation de Langue Française, Groupe
Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques, Société Française de
Médecine d'Urgence, Société Française de Neuro-Vasculaire

TARGETED TEMPERATURE MANAGEMENT IN ICU (NEWBORNS EXCEPT)

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

Coordonateur d'experts SRLF :

Alain Cariou, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Service de Réanimation Médicale, Hôpital Cochin – Saint Vincent de Paul – La Roche Guyon, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, Paris
Mail : alain.cariou@cch.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, Hopital Necker-Enfants Malades, Réanimation Pediatric 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 :

K Asehnoune (Nantes), G Audibert (Nancy), A Botte (Lille), O Brissaud (Bordeaux), G Debaty (Grenoble), S Deltour (Paris), N Deye (Paris), N Engrand (Paris), G Francony (Le

Havre) , S Legriel (Le Chesnay), B Levy (Nancy), P Meyer (Paris), J-C Orban (Nice), S Renolleau (Paris), B Vigué (Bicêtre)

Membres du Comité des Référentiels Cliniques (SFAR)

D Fletcher, L Velly, J Amour, S Ausset, G Chanques, V Compere, F Espitalier, M Garnier, E Gayat, Jy Lefrant, Jm Malinowski, B Rozec, B Tavernier

Membres du Comité des des Référentiels et de l'Evaluation (SRLF)

Comité: L Donetti, M Alves, Tboulain, Olivier B Rissaud, V Das, L De Saint, Blanquat, M Guillot, K Kuteifan, C Mathien, V Peigne, F Plouvier, D Schnell, L Vong

Validation par le Conseil d'administrartion de la SRLF et de la SFAR le 18/02/2016.

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.^{1,2} 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^{3,4}
- diminution de l'hypertension intra-crânienne ;
- limitation des phénomènes d'initiation de l'apoptose, notamment de la voie d'activation des caspases, et de la nécrose;⁵
- diminution du relargage local d'acides aminés neuroexcitateurs, tels le glutamate et le lactate, lié au dysfonctionnement des canaux calciques lors de l'ischémie;⁶⁻⁸
- diminution de la réponse inflammatoire et du syndrome de réponse inflammatoire systémique;^{7,9}
- diminution de la production de radicaux libres;^{7,10}
- diminution de la perméabilité vasculaire et membranaire, habituellement augmentée lors des phénomènes d'ischémie.^{11,12}

Actuellement, l'application d'une hypothermie légère à modérée ou le maintien de la normothermie est devenue habituelle 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.¹³ 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 jusqu'à des niveaux très bas, 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

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE[®]. Cette méthode permet, après une analyse quantitative de la littérature de déterminer séparément la qualité des preuves, c'est à dire une estimation de la confiance que l'on peut avoir dans l'analyse de l'effet de l'intervention quantitative et d'autre part un niveau de recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- haute : les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet ;
- modérée : les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui même ;
- basse : les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui même ;
- très basse : l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves est réalisée pour chaque étude puis un niveau global de preuve est défini pour une question et un critère donné. La formulation finale des recommandations est binaire, soit positive soit négative et soit forte soit faible.

- forte : Il faut faire ou ne pas faire (GRADE 1+ ou 1-) ;
- faible : Il faut probablement faire ou ne pas faire (GRADE 2+ ou 2-)

La force de la recommandation est déterminée en fonction de facteurs clés, validée par les experts après un vote, en utilisant la méthode Delphi et GRADE Grid.

- l'estimation de l'effet ;
- le niveau global de preuve : plus il est élevé, plus probablement la recommandation sera forte ;
- la balance entre effets désirables et indésirables : plus celle ci est favorable, plus probablement la recommandation sera forte ;
- les valeurs et les préférences : en cas d'incertitudes ou de grande variabilité, plus probablement la recommandation sera faible ; ces valeurs et préférences doivent être obtenues au mieux directement auprès des personnes concernées (patient, médecin, décisionnaire) ;

- les coûts : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus probablement la recommandation sera faible
- Pour faire une recommandation, au moins 50% des participants ont une opinion et moins de 20% préfère la proposition contraire.
- Pour faire une recommandation forte, au moins 70% des participants sont d'accord.

Pour délivrer une recommandation sur un critère, au moins 50% des experts doivent exprimer une opinion qui va globalement dans la même direction, tandis que moins de 20% d'entre eux expriment une opinion contraire. Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70% des participants doivent avoir une opinion qui va globalement dans la même direction.

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 acceptés de réfléchir sur le sujet.

Une recherche bibliographique extensive sur les 10 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, 33 recommandations ont été formalisées par le comité d'organisation. Parmi les recommandations, 4 sont fortes (Grade 1 +/-), 13 sont faibles (Grade 2 +/-) et, pour 16 recommandations, la méthode GRADE® ne pouvait pas s'appliquer et celles-ci correspondent à un avis d'experts.

La totalité des recommandations ont été soumises à un groupe de relecture pour une cotation type Delphi. Après 2 tours de cotations et divers amendements, un accord fort a été obtenu pour 33 (100%) des recommandations.

1. CCT après arrêt cardiaque

R1.1 - Chez les patients qui sont comateux après réanimation d'un AC extra-hospitalier avec rythme initial choquable (FV ou TV), il faut pratiquer un CCT dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique.

(Grade 1+) Accord FORT

Argumentaire : Il existe 7 méta-analyses¹⁴⁻²⁰ et 4 revues de la littérature^{13,21-23}, mais aucune ne sépare spécifiquement les patients avec rythme choquable des non choquables)^{13,15,16,18,19,22-24,14,25,26}. Au final, seulement 2 études concordantes dans cette population ont été retenues^{27,28}. Ces études, l'une randomisée²⁸ et l'autre pseudo-randomisée²⁷, 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 TTM²⁹, du fait de l'absence d'un groupe sans contrôle de la température (comparaison d'un CCT à 33 vs. un CCT à 36°C) ; l'étude de Laurent *et al.*,³⁰ car il s'agit d'une étude combinant dialyse avec CCT vs. dialyse seule vs. pas de dialyse ni de CCT ; l'étude de Mori *et al.*,³¹ 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 consensus¹³, basée sur la méthode GRADE et conservant également les études HACA²⁸ et Bernard²⁷, recommande fortement le CCT par rapport à l'absence de CCT dans l'ACEH sur rythme choquable dans le but d'améliorer le bon devenir neurologique. La dernière méta-analyse disponible¹⁴ est également en faveur de cette recommandation.

R1.2 - Chez les patients qui sont comateux après réanimation d'un AC extra-hospitalier avec rythme initial non choquable (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.

(Grade 1+) Accord FORT

Argumentaire : Il existe 8 méta-analyses^{14-20,32} et 4 reviews.^{13,21-23} Une seule d'entre elles analyse spécifiquement les rythmes non choquables.³² 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 randomisée³³ de niveau de preuve modéré (très faible puissance) comparant les patients traités par CCT par rapport à ceux non traités sans différence entre les groupes. La majorité des études observationnelles de bas à très bas niveau de preuve ne retrouvent pas de différence significative entre les 2 groupes. Plus récemment, quelques études sont en faveur du CCT dans cette population,³⁴⁻³⁶ mais la majorité des études ne retrouvent pas de bénéfice à l'hypothermie thérapeutique³⁷⁻⁴². Compte tenu du pronostic plus sombre dans cette population rendant un éventuel bénéfice thérapeutique plus difficile à observer, de l'absence d'autres alternatives thérapeutiques disponibles, de l'absence d'étude de niveau de preuve suffisante en défaveur du CCT et d'études soit neutres soit favorables, le CCT peut être recommandé dans cette population de manière comparable à la population évaluée dans la question 1 (avis d'expert).

R1.3 - Chez les patients qui sont comateux après réanimation d'un AC intra-hospitalier sur rythme choquable, il faut probablement pratiquer un CCT dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Il n'existe aucune étude randomisée dans cette population. Seules 4 études ont inclus des patients avec AC intra-hospitaliers mais il n'était pas possible d'individualiser spécifiquement cette population.^{41,43-45} La proposition de recommandation se base sur le résultat des études réalisées dans l'arrêt cardiaque extra-hospitalier et ne peut être de haut niveau de preuve (cf. question 1.1).

R1.4 - Chez les patients qui sont comateux après réanimation d'un AC intra-hospitalier sur rythme non choquable, il faut probablement pratiquer un CCT dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Il n'existe aucune étude randomisée dans cette population. Dans les études ayant inclus des patients avec AC intra-hospitaliers, il n'était pas possible d'individualiser spécifiquement cette population. En analysant uniquement les études avec des populations mixtes d'AC intra et extrahospitalier, les résultats sont soit en faveur d'un CCT^{35,46,47} soit sans différence statistique^{38,41,43-45}. Le niveau de preuve est bas ou très bas.

R1.5 - 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 2 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°C et 36°C²⁹ et une méta-analyse¹⁴. La méta-analyse inclut 6 études randomisées comparant différents niveaux de température)^{28-30,33}. Elle conclut que le CCT <34°C améliore le devenir en comparaison avec l'absence de CCT mais pas en comparaison avec un CCT utilisant une température plus haute (≈36°C). L'étude de Lopez et al,⁴⁸ n'a pas été retenue dans notre analyse car elle comparait un CCT avec une cible à 32 vs. 34°C, de plus l'effectif étudié était très limité. Une autre étude de bas niveau de preuve n'a pas non plus été retenue : elle montrait un bénéfice d'un CCT à 32-34°C mais par rapport une normothermie inférieure à 37,5°C.⁴⁹ Toutes les études ancillaires de l'étude TTM²⁹ n'ont également pas été retenues pour ne pas comptabiliser 2 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.⁵⁰ La meilleure cible entre 33°C et 36°C n'est pas clairement établie et pourrait être différente selon les sous-groupes de patients.

R1.6 - Parmi les méthodes de CCT disponibles en pré-hospitalier, 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 pré-hospitalière 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.⁵¹⁻⁵⁵ Dans une étude randomisée de haut niveau de preuve,⁵⁶ 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 pré-hospitalier permettant de conclure à l'efficacité de ces méthodes^{47,57 27,57}. Ces autres modalités de refroidissement, pouvant entraîner une réduction du délai d'induction du CCT, sont insuffisamment étudiées à ce jour pour conclure à une influence sur le pronostic. Tout épisode d'hyperthermie post-RACS, qui peut être empêché par un CCT.^{27,57} Ces autres modalités de refroidissement, pouvant entraîner une réduction du délai d'induction du CCT, sont insuffisamment étudiées à ce jour pour conclure à une 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.^{58,59}

R1.1 pédiatrique - Chez les enfants comateux après réanimation d'un AC intra ou extra-hospitalier 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) Accord FORT

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

(Grade 2-) Accord FORT

Argumentaire : Il existe une seule étude randomisée⁶⁰, incluant 270 enfants (2 jours-18 ans) en post-Arrêt Cardiorespiratoire (AC) extra hospitalier qui a comparé 142 enfants traités par hypothermie (HT) thérapeutique (température cible 33°C) à 128 enfants avec un CCT (36°C-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 adultes²⁹. Dans une étude récente, un objectif de température centrale (< 32°C), après arrêt cardiorespiratoire, semble associé à une augmentation de la mortalité⁶¹. Les autres études sont des études rétrospectives ou prospectives avec un faible nombre de patients, incluant des enfants en post-AC extra et intra-hospitalier d'étiologies cardiaque et respiratoire confondues, mais essentiellement anoxique. L'ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) et l'AHA (American Heart Association) recommandaient depuis 2005 de considérer l'utilisation de l'HT si un enfant reste comateux après une réanimation post arrêt cardiaque^{62,63}, mais ces recommandations ont été extrapolées des études adultes et des études néonatales dans l'asphyxie périnatale. Les dernières publications de l'ILCOR⁶⁴ s'appuient cependant sur la publication de Moler *et al.*, de 2015⁶⁰.

2. CCT après traumatisme crânien

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.*,⁶⁵ montrent que les patients ayant bénéficié d'un CCT à 36-36,5°C, dans les 72 h 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 cliniques⁶⁶⁻⁶⁸ 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

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,^{69,70} un pronostic neurologique défavorable,⁶⁹⁻⁷² des durées de séjour en réanimation et à l'hôpital plus longues,^{69,73,74} Cependant, une cohorte prospective de patients cérébro-lésés (dont 65% de TC) ayant bénéficié d'un CCT n'a pas retrouvé d'amélioration du devenir neurologique comparé à un groupe témoin historique.⁷⁵ 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 preuve⁷⁶⁻⁸⁰ et des méta-analyses,⁸¹⁻⁸³ 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 hypothermie thérapeutique 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 de la conception d'une neuroprotection par hypothermie thérapeutique chez les patients TC graves.

R2.3 - Chez les patients traumatisés crâniens avec hypertension intracrânienne malgré un traitement médical bien conduit, il faut probablement pratiquer un CCT entre 32 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 hypothermie thérapeutique.^{81,76,84-90} D'autres études ne confirment pas cet effet,⁷⁷ voire rapportent une augmentation des PIC pendant l'hypothermie⁷⁷ ou un rebond au réchauffement.⁷⁵ Polderman *et al.*,⁹⁰ ont montré chez 136 patients (64 barbituriques + hypothermie vs. 72 barbituriques) la supériorité de l'hypothermie thérapeutique par rapport aux barbituriques seuls dans le traitement de l'HTIC : pas de craniectomie; réduction de la mortalité. Dans l'étude Eurotherm,⁹¹ 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, l'intensité thérapeutique a été significativement plus faible dans le

groupe CCT pour obtenir le même niveau de contrôle de la PIC : les barbituriques ont été utilisés chez 41 patients contrôles vs. 20 patients CCT.

Par ailleurs, la survenue d'épisodes d'HTIC chez un patient TC est un facteur indépendant de mauvais pronostic. Les études cliniques ayant testé l'hypothermie thérapeutique dans le cadre du traitement de l'HTIC rapportent une amélioration du devenir.^{83,84,88,92} La méta-analyse de McIntyre *et al.*,⁹³ va dans le même sens, rapportant néanmoins une perte de tout bénéfice sur le pronostic quand l'hypothermie est de courte durée (24 heures). Cependant, l'étude Eurotherm,⁹¹ a montré un effet négatif du CCT sur le devenir neurologique à 6 mois : OR de pronostic défavorable après ajustement = 1,53 (1,02-2,30) (p=0,04) ; devenir favorable (GOS-E score 5 à 8) 26% dans le groupe CCT 32-35 vs. 37% des patients du groupe contrôle (P = 0,03). Dans cette étude, l'hypertension intracrânienne était modérée (20 à 30 mmHg) et le mode d'induction de l'hypothermie par bolus de 20 à 30 ml/ kg de NaCl 0,9% réfrigéré est discutable.

R2.4 - Chez les patients traumatisés crâniens, il faut probablement adapter la durée et la profondeur du CCT en fonction de l'hypertension intracrânienne.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Le recours à l'hypothermie doit être adapté dans sa durée et sa profondeur au prorata de la persistance de l'HTIC. Dans une étude avec 215 TC graves, une durée d'hypothermie de 5 jours a permis un meilleur contrôle de la PIC et un meilleur devenir neurologique par rapport à une durée d'hypothermie de 2 jours. De plus le réchauffement après 5 jours provoque moins de rebond d'HTIC qu'après 2 jours.⁹⁴ Le CCT entre 32 et 35°C pour traiter une HTIC entraîne des effets secondaires proportionnels à la durée et à la profondeur de l'hypothermie. Certaines études montrent une augmentation significative des pneumopathies sans qu'aucune méta-analyse ne retrouve ce résultat.^{81,82} 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.*,⁹⁵ chez 22 patients TC graves, ne montrait 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 PtiO₂⁹⁶ et les marqueurs du métabolisme cérébral⁶⁶ ne montrent pas de bénéfice à une hypothermie inférieure à 35°C, voire même un probable effet délétère sur ces paramètres.⁹⁶

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

(Avis d'experts) Accord FORT

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

(Grade 1-) Accord FORT

Argumentaire : Une étude randomisée avec 225 patients,⁷⁵ et un essai randomisé terminé précocement pour futilité incluant 77 patients⁷⁸ 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.,⁹⁷ 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 traumatisme crânien 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 traumatisme crânien 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).⁹⁸ 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 Grave

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

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : L'hyperthermie est une complication fréquente (>50%) chez les patients en phase aigüe d'un accident ischémique cérébral (AIC) et sa corrélation avec le mauvais pronostic fonctionnel a bien été validée. Cependant, l'intérêt d'une hypothermie thérapeutique n'est pas démontré à ce jour : 6 études randomisées évaluant l'hypothermie à la phase aigüe d'un AIC (33-35°C selon les études) ont été recensées.⁹⁹⁻¹⁰⁴ Les effectifs étaient réduits et les biais méthodologiques nombreux. Une seule étude¹⁰⁴ s'est intéressée à l'AIC grave (NIHSS >15). Deux études randomisées sont en cours : EuroHYP-1¹⁰⁵ (évalue l'intérêt d'une hypothermie (34-35°C) maintenue 24 heures dans l'AIC récent sur le devenir neurologique à 3 mois. ICTuS 2/3¹⁰⁶ évalue l'hypothermie endovasculaire initiée dans les 2 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 soit démontrée. La méta-analyse de Ntaios *et al.*,¹⁰⁷ des 4 principaux essais randomisés¹⁰⁸⁻¹¹¹ 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 intra parenchymateux spontané, il faut probablement réaliser un CCT (35-37°C) pour faire baisser la pression intracrânienne.

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Des études observationnelles montrent que la fièvre est un facteur de mauvais pronostic neurologique chez l'homme après hématome intra parenchymateux (HIPS)^{112,113}. Cependant, les études ayant évalué l'intérêt d'un CCT sont peu nombreuses, en majorité observationnelles, avec des effectifs de petite taille et avec une méthodologie insuffisante. Deux études observationnelles ont employé une hypothermie modérée à 35°C, prolongée sur 8 à 10 jours : elles montrent un effet favorable sur la PIC mais ne permettent aucun jugement sur la modification éventuelle du pronostic neurologique.^{114,115} 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.¹¹⁶ Un essai randomisé (CINCH trial)¹¹⁷ est en cours : il compare à un groupe contrôle l'effet d'une hypothermie modérée à 35°C, pendant 8 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 péri-lésionnel et sur le pronostic neurologique à 6 mois.

R3.3 - Chez les patients comateux avec une hémorragie sous arachnoïdienne, il faut probablement réaliser un CCT (32-34°C) pour faire baisser la pression intracranienne et pour améliorer le pronostic neurologique.

(Grade 2+) Accord FORT

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).¹¹⁸⁻¹²⁰ Cependant, les études interventionnelles dans ce contexte sont limitées¹²¹⁻¹²⁵ 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) pour traiter l'hypertension intracrânienne réfractaire. Un seul essai randomisé contrôlé¹²³ 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 hématome intra parenchymateux et ne permet pas de conclusion pour aucune des 2 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.¹¹⁸⁻¹²⁰

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

(Avis d'experts) Accord FORT

Argumentaire : Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée rapportant l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique ou le CCT chez l'enfant présentant un AVC, un hématome intra-parenchymateux et/ou une hémorragie sous arachnoïdienne. Il existe un cas rapporté de diminution de la pression intracrânienne sous hypothermie thérapeutique (34°C pendant 4 jours) après chirurgie évacuatrice d'un hématome cérébral chez un enfant de 2,5 ans¹²⁶ et deux cas dans une étude rétrospective observationnelle de 18 patients où le CCT (limitation de la fièvre) et hypothermie thérapeutique ont été utilisés.¹²⁷ 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, EME)

R4.1 - Chez les patients présentant un état de mal épileptique, il faut probablement réaliser un CCT (normothermie) à visée neuroprotectrice.

(Avis d'experts) Accord
FORT

Argumentaire : Des travaux expérimentaux réalisés sur des modèles murins ont montré un effet délétère de l'hyperthermie associée à la survenue d'un état de mal épileptique, induisant une perte neuronale locale et hippocampique.^{128,129} A l'inverse, les rats chez qui un état de mal épileptique était induit en conditions de normothermie ou d'hypothermie manifestaient un meilleur contrôle de l'activité épileptique et ne montraient pas d'altération neuronale significative.¹³⁰⁻¹³³ Cependant, il n'existe pas d'étude chez l'homme adulte démontrant l'intérêt d'un CCT à visée neuroprotectrice.

R4.2 - Chez les patients avec un état de mal épileptique réfractaire ou super réfractaire, persistant sous anesthésie générale, il faut probablement faire un CCT (32-35°C) pour contrôler l'activité épileptique.

(Avis d'experts) Accord
FORT

Argumentaire : Des travaux expérimentaux réalisés sur des modèles murins exposés à un état de mal épileptique ont montré un renforcement de l'activité antiépileptique lors de l'application d'un CCT, avec comme cible une hypothermie. Il était ainsi montré une diminution de la fréquence et de la latence d'apparition des crises épileptiques, ainsi qu'une diminution des récurrences à la levée des traitements anesthésiques.^{128,134-136} Ces effets n'ont été que peu étudiés chez l'homme et font essentiellement l'objet de cas rapportés d'états de mal épileptique réfractaires ou super réfractaires (évoluant depuis plus de 24 heures), persistants en dépit de doses maximales recommandées de traitements antiépileptique et anesthésiques. L'adjonction d'un CCT (32 à 35°C) pendant 24 heures en moyenne était ainsi rapporté associé à un contrôle de l'activité épileptique électrique et à la facilitation de l'obtention d'un tracé électroencéphalographique de type suppression-burst.¹³⁷⁻¹⁴⁰

R4.3 - 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) Accord
FORT

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.*,¹⁴¹ reposait sur les données de 2 databases 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 > 39 ou < 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.*,¹⁴² 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 T°>38,2 °C dans les 24 premières heures était associée 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.*,¹⁴³ 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 > 40°C, prolongée (2 à 9 jours) était un facteur de mauvais pronostic

Une étude à partir des mêmes bases de données que dans l'étude de Saxena *et al.*,¹⁴¹ 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 UK) 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,¹⁴¹ et la réplication de *N meningitidis* et *S pneumoniae* est inhibée à des T° correspondant à la fièvre.¹⁴¹ Par ailleurs, la fièvre précoce pourrait permettre un diagnostic et donc une prise en charge plus rapides.¹⁴² 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.¹⁴⁴ 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.*,¹⁴¹ et de Fernandes *et al.*,^{128,134-136} 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 Jonge 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.

R4.4 - 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) Accord
FORT**

Argumentaire : Il n'existe qu'une seule étude s'intéressant aux patients en réanimation avec méningite bactérienne, celle de Mourvillier *et al.*,¹⁴⁵ 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 2400 ml de sérum salé (médiane). 87 % des patients avaient reçu des corticoïdes dans les 2 groupes.

R4.5 - 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) Accord
FORT**

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.*,¹⁴⁶ 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 contrôle était historique. L'hypothermie était induite par sérum salé (quantité inconnue) puis entretenue par CVVHF. Les températures effectivement atteintes des 2 groupes étaient inconnues. L'analyse statistique était de faible valeur. Cette étude comprenait probablement les 10 patients d'une étude préliminaire (dates recouvrantes, mêmes modalités d'hypothermie)¹⁴⁷ 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 cette dernière étude introduit un doute sur le traitement par dexaméthasone de l'étude précédente, puisque 7 patients/10 en avaient

reçu. 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.*,¹⁴⁵ elle était réalisée dès J1 (Cf. recommandation 4.4). Un cas clinique a été rapporté, avec évolution favorable.¹⁴⁸ 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.*,^{149,150} avec le même protocole d'hypothermie que pour les méningites, et des devenirs assez favorables. Douze cas d'encéphalites virales avec HTIC, favorablement traitées par hypothermie (avec ou sans corticothérapie) ont également été rapportés¹⁵¹⁻¹⁵⁶. Expérimentalement, sur des modèles animaux de méningite communautaire grave, l'hypothermie (32-34°C) diminue la réaction inflammatoire dans le LCR,^{157,158} diminue la réaction inflammatoire intra-cérébrale^{157,159}, diminue le relargage d'acides aminés excitateurs¹⁶⁰, diminue l'œdème cérébrale¹⁶¹, et finalement réduit la pression intra-crânienne¹⁵⁸ et augmente la pression de perfusion cérébrale¹⁶¹.

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) Accord
FORT**

Argumentaire : Il existe très peu de littérature concernant l'hypothermie et le CCT dans les autres agressions aiguës de l'enfant (Etat de mal épileptique EME, méningites, méningo encéphalites). Quelques cas cliniques d'EME réfractaire ou super réfractaire mis sous hypothermie¹⁶²⁻¹⁶⁴ et d'encéphalites^{152,165} 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)¹⁶⁶ compare des patients en normothermie (16 patients) vs. des patients en hypothermie (27 patients) et leur score CPC à 12 mois. Le score était meilleur après hypothermie si celle-ci était débutée 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)

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 faible¹⁶⁷⁻¹⁷⁰, s'adressant à cette question ont un niveau de preuve faible (prospective vs. groupe historique ou rétrospective ou non randomisée et investiguent les effets de l'hypothermie modérée. Il s'agit soit d'études prospective vs. 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 apparaît non associée à une incidence accrue d'effets indésirables. Une étude prospective s'adressant à cette question est en cours (cf clinical trial.gov, NCT (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 aveugle.¹⁷¹⁻¹⁷⁴ Trois d'entre elle (AINS vs. placebo) n'ont pas pour objectif principal d'évaluer le CCT vs. pas de CCT mais les AINS vs. un placebo (proportion importante de patients non fébriles inclus dans les 2 groupes comparés.^{171,172,174} La cinquième a évalué l'acetaminophene vs. placebo chez des patients fébriles.¹⁴⁴ 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 terme de mortalité, de statut hémodynamique ou du nombre de jours en réanimation entre les groupes. L'étude de Schoertgen *et al.*,¹⁷³ 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 mortalité (objectif secondaire) à J14 dans le groupe CCT, pas de différence de mortalité à la sortie de la réanimation et de l'hôpital. Le CCT améliore l'hémodynamique dans 1 étude,¹⁷³ 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 non associée à une incidence accrue d'effets indésirables.

6. Modalités de mise en œuvre et surveillance du CCT

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 les 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. A l'inverse, cet effet bénéfique sur la phase d'induction du CCT apparait 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 vs. non asservies dans toutes les études évaluées. L'ensemble des études retenues sont : 3 études randomisées de niveau de preuve haut¹⁷⁵ à modéré^{176,177} et de nombreuses études non randomisées de niveau de preuve bas à très bas (hétérogénéité, puissance faible, pas de matching) mais cependant concordantes. Concernant le devenir neurologique, on retrouve une discordance des résultats entre les études de haut à moyen niveau de preuve et celles de bas à très bas niveau de preuve : 1 étude de niveau de preuve élevé ne retrouvant qu'une tendance en faveur des méthodes asservies¹⁷⁵ 2 études de niveau de preuve modéré mais de puissance très insuffisante avec 1 négative¹⁷⁶ et 1 positive sur la survie (CPC non rapporté);¹⁷⁷ 4 études de faible niveau de preuve discordantes.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ 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) Accord FORT

Argumentaire : En post-arrêt cardiaque, 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 2 études randomisées.^{175,176} L'une possède un de niveau de preuve élevé.¹⁷⁵ 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'y est fourni.¹⁷⁶ 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 ou très bas.¹⁸⁰⁻¹⁸² Le rebond ou fièvre post-réchauffement n'est pas constamment diminué statistiquement dans le réchauffement contrôlé dans les études de bas niveau de preuve ni dans l'étude randomisée évaluant ce paramètre.^{175,181,183,184} Toutes les études évaluées ne retrouvent aucune association statistique après ajustement entre réchauffement et devenir.^{175,181,183,185,186} 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 HTIC.^{94,187,188} Cependant il n'existe pas d'étude randomisée évaluant spécifiquement ce facteur (réchauffement et PIC), et l'évaluation porte essentiellement sur des éléments indirects (cerebrovascular pressure reactivity index par Doppler : PRx, reflet de la PIC et MAP, lié à mortalité).¹⁸⁹ La recommandation s'appuie donc sur les études expérimentales et l'analogie avec les domaines hors arrêt cardiaque.

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 cérébrale 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.^{190,191} 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, naso-pharyngée, tympan, peau).¹⁹²⁻¹⁹⁶ 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 tympanique.¹⁹²⁻¹⁹⁶ Une étude retrouve un biais de 1°C pour ce site.¹⁹⁴

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 contrôle, seules certaines complications voient leur incidence réellement augmentée. Concernant le sepsis, la méta-analyse de Xiao *et al.*,¹⁹⁷ 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^{40,198} retrouvent une association entre CCT et survenue plus fréquente de complications infectieuses. Concernant les pneumopathies, la méta-analyse de Xiao *et al.*,¹⁹⁷ est également à la limite de la significativité. Cependant, deux études observationnelles avec un effectif important non incluses dans la méta-analyse^{37,199} retrouvent aussi une association entre CCT et survenue plus fréquente de pneumopathie. La seule complication métabolique rapportée dans les études comparant CCT et contrôle est l'hypokaliémie.²⁹ Deux études de bas niveau de preuve concordantes rapportent de manière plus fréquente la survenue d'hypokaliémie inférieure à 3,5 mmol/L.^{41,200} Enfin, la méta-analyse de Xiao *et al.*,¹⁹⁷ colligeant des études hétérogènes (3 négatives et 1 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) Accord FORT

Argumentaire : Une étude récente contrôlée, randomisée sans aveugle chez le nouveau-né à terme ayant une asphyxie périnatale et transporté en hypothermie (HT) thérapeutique en préhospitalier a mis en évidence l'intérêt d'un système d'HT asservi à la température centrale plutôt que non.²⁰¹ Quarante-neuf nouveau-nés étaient en HT contrôlée avec asservissement à la température centrale tandis que les 51 autres nouveau-nés étaient mis en HT selon les protocoles habituels de service (HT passive). Les nouveau-nés avec l'appareil avec servo-control étaient

plus souvent dans la fourchette de 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 servo-control (80% vs. 49%, $p < 0,001$), et dans une période de temps plus courte (44+/-31 mn vs. 63+/-37 minutes, $P = 0,04$). 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 contrôle (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.²⁰² Dans une autre étude prospective avec 30 enfants,¹⁸⁰ 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.²⁰⁴⁻²⁰⁶

Références

1. Benson, D. W., Williams, G. R., Spencer, F. C. & Yates, A. J. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth. Analg.* **38**, 423–428 (1959).
2. Rosomoff, H. L. Hypothermia in management of cerebrovascular lesions. *South. Med. J.* **54**, 498–505 (1961).
3. Lemiale, V. *et al.* Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* **76**, 17–24 (2008).
4. Rosomoff, H. L. & Holaday, D. A. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am. J. Physiol.* **179**, 85–88 (1954).
5. Xu, L., Yenari, M. A., Steinberg, G. K. & Giffard, R. G. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **22**, 21–28 (2002).
6. Busto, R. *et al.* Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke J. Cereb. Circ.* **20**, 904–910 (1989).
7. Polderman, K. H., Ely, E. W., Badr, A. E. & Girbes, A. R. J. Induced hypothermia in traumatic brain injury: considering the conflicting results of meta-analyses and moving forward. *Intensive Care Med.* **30**, 1860–1864 (2004).
8. Siesjö, B. K., Bengtsson, F., Grampp, W. & Theander, S. Calcium, excitotoxins, and neuronal death in the brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **568**, 234–251 (1989).
9. Adrie, C. *et al.* Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr. Opin. Crit. Care* **10**, 208–212 (2004).
10. Globus, M. Y., Alonso, O., Dietrich, W. D., Busto, R. & Ginsberg, M. D. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J. Neurochem.* **65**, 1704–1711 (1995).

11. Chi, O. Z., Liu, X. & Weiss, H. R. Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* **95**, 933–938 (2001).
12. Chopp, M. *et al.* 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. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **9**, 141–148 (1989).
13. Nunnally, M. E. *et al.* Targeted temperature management in critical care: A report and recommendations from five professional societies*: *Crit. Care Med.* **39**, 1113–1125 (2011).
14. Vargas, M. *et al.* 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 (2015).
15. Nielsen, N., Friberg, H., Gluud, C., Herlitz, J. & Wetterslev, J. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated—A systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int. J. Cardiol.* **151**, 333–341 (2011).
16. Wang, X., Lin, Q., Zhao, S., Lin, S. & Chen, F. Therapeutic benefits of mild hypothermia in patients successfully resuscitated from cardiac arrest: A meta-analysis. *World J. Emerg. Med.* **4**, 260 (2013).
17. Cheung, K. W., Green, R. S. & Magee, K. D. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *Cjem* **8**, 329–337 (2006).
18. Arrich, J., Holzer, M., Havel, C., Müllner, M. & Herkner, H. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) (John Wiley & Sons, Ltd, 2012). at <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004128.pub3>>
19. Arrich, J., Holzer, M., Herkner, H. & Müllner, M. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) (John Wiley & Sons, Ltd, 2009). at <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004128.pub2>>

20. Walters, J. H., Morley, P. T. & Nolan, J. P. The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: A systematic review. *Resuscitation* **82**, 508–516 (2011).
21. Polderman, K. H. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *The Lancet* **371**, 1955–1969 (2008).
22. Sagalyn, E., Band, R. A., Galeski, D. F. & Abella, B. S. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: Review and compilation of recent experiences: *Crit. Care Med.* **37**, S223–S226 (2009).
23. Maznyczka, A. M. & Gershlick, A. H. Therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital arrest. *Heart* **101**, 1265–1271 (2015).
24. Polderman, K. H. & Andrews, P. J. Hypothermia in patients with brain injury: the way forward? *Lancet Neurol.* **10**, 404–405 (2011).
25. Cheung, K. W., Green, R. S. & Magee, K. D. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *Cjem* **8**, 329–337 (2006).
26. Walters, J. H., Morley, P. T. & Nolan, J. P. The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: A systematic review. *Resuscitation* **82**, 508–516 (2011).
27. Bernard, S. A. *et al.* Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.* **346**, 557–563 (2002).
28. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* **346**, 549–556 (2002).
29. Nielsen, N. *et al.* Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2197–2206 (2013).
30. Laurent, I. *et al.* High-Volume Hemofiltration After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 432–437 (2005).

31. Mori, K. *et al.* A multivariate analysis of prognostic factors in survivors of out-of-hospital cardiac arrest with brain hypothermia. *Crit. Care Med.* **38**, A168
32. Kim, Y.-M., Yim, H.-W., Jeong, S.-H., Klem, M. L. & Callaway, C. W. 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 (2012).
33. Hachimi-Idrissi, S., Corne, L., Ebinger, G., Michotte, Y. & Huyghens, L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* **51**, 275–281 (2001).
34. Wang, C.-J. *et al.* Therapeutic hypothermia application vs standard support care in post resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am. J. Emerg. Med.* **31**, 319–325 (2013).
35. Lundbye, J. B. *et al.* Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation* **83**, 202–207 (2012).
36. Testori, C. *et al.* Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* **82**, 1162–1167 (2011).
37. the FINNRESUSCI Study Group *et al.* Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med.* **39**, 826–837 (2013).
38. Storm, C., Nee, J., Roser, M., Jorres, A. & Hasper, D. Mild hypothermia treatment in patients resuscitated from non-shockable cardiac arrest. *Emerg. Med. J.* **29**, 100–103 (2012).
39. Gräsner, J. T. *et al.* Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care* **15**, R61 (2011).

40. Dumas, F. *et al.* Is Hypothermia After Cardiac Arrest Effective in Both Shockable and Nonshockable Patients?: Insights From a Large Registry. *Circulation* **123**, 877–886 (2011).
41. Pfeifer, R. *et al.* Survival does not improve when therapeutic hypothermia is added to post-cardiac arrest care. *Resuscitation* **82**, 1168–1173 (2011).
42. Mader, T. J. *et al.* Comparative Effectiveness of Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insight from a Large Data Registry. *Ther. Hypothermia Temp. Manag.* **4**, 21–31 (2014).
43. Kory, P. *et al.* Outcomes of Mild Therapeutic Hypothermia After In-Hospital Cardiac Arrest. *Neurocrit. Care* **16**, 406–412 (2012).
44. Arrich, J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest*: *Crit. Care Med.* **35**, 1041–1047 (2007).
45. Rittenberger, J. C. *et al.* Outcomes of a hospital-wide plan to improve care of comatose survivors of cardiac arrest. *Resuscitation* **79**, 198–204 (2008).
46. Holzer, M. *et al.* Efficacy and Safety of Endovascular Cooling After Cardiac Arrest: Cohort Study and Bayesian Approach. *Stroke* **37**, 1792–1797 (2006).
47. Bernard, S. A. *et al.* Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.* **346**, 557–563 (2002).
48. Hörburger, D. *et al.* Mild therapeutic hypothermia improves outcomes compared with normothermia in cardiac-arrest patients—a retrospective chart review*: *Crit. Care Med.* **40**, 2315–2319 (2012).
49. Annborn, M. *et al.* 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 (2014).
50. Kim, F. *et al.* Effect of Prehospital Induction of Mild Hypothermia on Survival and Neurological Status Among Adults With Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **311**, 45 (2014).

51. Debaty, G. *et al.* Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* **40**, 1832–1842 (2014).
52. Bernard, S. A. *et al.* Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest*: *Crit. Care Med.* **40**, 747–753 (2012).
53. Bernard, S. A. *et al.* Induction of Therapeutic Hypothermia by Paramedics After Resuscitation From Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest: A Randomized Controlled Trial. *Circulation* **122**, 737–742 (2010).
54. Kim, F. *et al.* 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 (2007).
55. Kim, W. Y. *et al.* Neurologic outcome in comatose patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest with prolonged downtime and treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation* **85**, 1042–1046 (2014).
56. Castren, M. *et al.* Intra-Arrest Transnasal Evaporative Cooling: A Randomized, Prehospital, Multicenter Study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* **122**, 729–736 (2010).
57. Suffoletto, B., Peberdy, M. A., van der Hoek, T. & Callaway, C. Body temperature changes are associated with outcomes following in-hospital cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation* **80**, 1365–1370 (2009).
58. Gebhardt, K. *et al.* Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* **84**, 1062–1067 (2013).
59. Moler, F. W. *et al.* Therapeutic Hypothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Children. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1898–1908 (2015).
60. Fink, E. L., Clark, R. S. B., Kochanek, P. M., Bell, M. J. & Watson, R. S. A tertiary care center's experience with therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest*: *Pediatr. Crit. Care Med.* **11**, 66–74 (2010).

61. de Caen, A. R. *et al.* Part 10: Paediatric basic and advanced life support. *Resuscitation* **81**, e213–e259 (2010).
62. American Heart Association. 2005 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 (2006).
63. Maconochie, I. K. *et al.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* **95**, 223–248 (2015).
64. Puccio, A. M. *et al.* Induced Normothermia Attenuates Intracranial Hypertension and Reduces Fever Burden after Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit. Care* **11**, 82–87 (2009).
65. Rossi, S. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **71**, 448–454 (2001).
66. Tokutomi, T. *et al.* 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 (2003).
67. Stretti, F. *et al.* Body temperature affects cerebral hemodynamics in acutely brain injured patients: an observational transcranial color-coded duplex sonography study. *Crit. Care Lond. Engl.* **18**, 552 (2014).
68. Greer, D. M., Funk, S. E., Reaven, N. L., Ouzounelli, M. & Uman, G. C. Impact of Fever on Outcome in Patients With Stroke and Neurologic Injury: A Comprehensive Meta-Analysis. *Stroke* **39**, 3029–3035 (2008).
69. Li, J. & Jiang, J. Chinese Head Trauma Data Bank: Effect of Hyperthermia on the Outcome of Acute Head Trauma Patients. *J. Neurotrauma* **29**, 96–100 (2012).
70. Jiang, J.-Y., Gao, G.-Y., Li, W.-P., Yu, M.-K. & Zhu, C. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* **19**, 869–874 (2002).
71. Bao, L., Chen, D., Ding, L., Ling, W. & Xu, F. Fever Burden Is an Independent Predictor for Prognosis of Traumatic Brain Injury. *PLoS ONE* **9**, e90956 (2014).

72. Stocchetti, N. *et al.* Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med.* **28**, 1555–1562 (2002).
73. Diringier, M. N., Reaven, N. L., Funk, S. E. & Uman, G. C. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients*: *Crit. Care Med.* **32**, 1489–1495 (2004).
74. Launey, Y. *et al.* Effect of a fever control protocol-based strategy on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured patients. *Crit Care* **18**, 689 (2014).
75. Hutchison, J. S. *et al.* Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2447–2456 (2008).
76. Maekawa, T., Yamashita, S., Nagao, S., Hayashi, N. & Ohashi, Y. 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 (2015).
77. Clifton, G. L. *et al.* 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 (2011).
78. Adelson, P. D. *et al.* 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 (2013).
79. Shiozaki, T. *et al.* 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 (2001).
80. Sadaka, F. & Veremakis, C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj.* **26**, 899–908 (2012).
81. Crossley, S. *et al.* A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. *Crit Care* **18**, R75 (2014).

82. Zhang, B.-F. *et al.* Meta-analysis of the efficacy and safety of therapeutic hypothermia in children with acute traumatic brain injury. *World Neurosurg.* **83**, 567–573 (2015).
83. Jiang, J.-Y., Yu, M.-K. & Zhu, C. 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 (2000).
84. Qiu, W. *et al.* Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury. *Chin. J. Traumatol. Zhonghua Chuang Shang Za Zhi Chin. Med. Assoc.* **8**, 27–32 (2005).
85. Qiu, W. *et al.* Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. *J. Clin. Neurosci.* **13**, 995–1000 (2006).
86. Qiu, W. *et al.* Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy. *J. Crit. Care* **22**, 229–235 (2007).
87. Zhao, Q.-J., Zhang, X.-G. & Wang, L.-X. 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 (2011).
88. Zhi, D., Zhang, S. & Lin, X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg. Neurol.* **59**, 381–385 (2003).
89. Shiozaki, T. *et al.* Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J. Neurosurg.* **79**, 363–368 (1993).
90. Polderman, K., Tjong Tjin Joe, R., Peerdeman, S., Vandertop, W. & Girbes, A. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med.* **28**, 1563–1573 (2002).
91. Andrews, P. J. D. *et al.* Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N. Engl. J. Med.* 151007070032002 (2015). doi:10.1056/NEJMoa1507581
92. Liu, Y.-H. *et al.* ‘Cool and quiet’ therapy for malignant hyperthermia following severe traumatic brain injury: A preliminary clinical approach. *Exp. Ther. Med.* (2014). doi:10.3892/etm.2014.2130

93. McIntyre, L. A., Fergusson, D. A., Hébert, P. C., Moher, D. & Hutchison, J. S. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* **289**, 2992–2999 (2003).
94. Jiang, J.-Y. *et al.* 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. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **26**, 771–776 (2006).
95. Shiozaki, T. *et al.* Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia. *J. Neurosurg.* **99**, 47–51 (2003).
96. Gupta, A. K., Al-Rawi, P. G., Hutchinson, P. J. & Kirkpatrick, P. J. Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Br. J. Anaesth.* **88**, 188–192 (2002).
97. Hutchison, J. S. *et al.* 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 (2010).
98. Natale, J. E., Joseph, J. G., Helfaer, M. A. & Shaffner, D. H. 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 (2000).
99. Piironen, K. *et al.* Mild Hypothermia After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Stroke A Randomized Controlled Trial. *Stroke* **45**, 486–491 (2014).
100. Bi, M. *et al.* Local mild hypothermia with thrombolysis for acute ischemic stroke within a 6-h window. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **113**, 768–773 (2011).
101. De Georgia, M. A. *et al.* Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID) a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* **63**, 312–317 (2004).
102. Hemmen, T. M. *et al.* Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L): Final Results. *Stroke* **41**, 2265–2270 (2010).

103. Ovesen, C. *et al.* Feasibility of endovascular and surface cooling strategies in acute stroke. *Acta Neurol. Scand.* **127**, 399–405 (2013).
104. Els, T. *et al.* 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 (2006).
105. van der Worp, H. B. *et al.* 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 Off. J. Int. Stroke Soc.* **9**, 642–645 (2014).
106. Lyden, P. D., Hemmen, T. M., Grotta, J., Rapp, K. & Raman, R. Endovascular therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ICTuS 2/3 protocol. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* **9**, 117–125 (2014).
107. Ntaios, G. *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke. *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* **10**, 941–949 (2015).
108. Dippel, D. W. J. *et al.* Effect of Paracetamol (Acetaminophen) on Body Temperature in Acute Ischemic Stroke A Double-Blind, Randomized Phase II Clinical Trial. *Stroke* **32**, 1607–1612 (2001).
109. Dippel, D. W. *et al.* 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 (2003).
110. Kasner, S. E. *et al.* Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke. *Stroke* **33**, 130–134 (2002).
111. den Hertog, H. M. *et al.* The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol.* **8**, 434–440 (2009).

112. Schwarz, S., Häfner, K., Aschoff, A. & Schwab, S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* **54**, 354–361 (2000).
113. Leira, R. *et al.* Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology* **63**, 461–467 (2004).
114. Kollmar, R. *et al.* Hypothermia Reduces Perihemorrhagic Edema After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* **41**, 1684–1689 (2010).
115. Staykov, D. *et al.* Mild Prolonged Hypothermia for Large Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit. Care* **18**, 178–183 (2013).
116. Lord, A. S. *et al.* Therapeutic Temperature Modulation for Fever After Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit. Care* **21**, 200–206 (2014).
117. Kollmar, R. *et al.* Cooling in intracerebral hemorrhage (CINCH) trial: protocol of a randomized German-Austrian clinical trial. *Int. J. Stroke* **7**, 168–172 (2012).
118. Oliveira-Filho, J. *et al.* Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology* **56**, 1299–1304 (2001).
119. Wartenberg, K. E. *et al.* Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage*: *Crit. Care Med.* **PAP**, (2006).
120. Fernandez, A. *et al.* Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology* **68**, 1013–1019 (2007).
121. Gasser, S., Khan, N., Yonekawa, Y., Imhof, H.-G. & Keller, E. 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 (2003).
122. Seule, M. A., Muroi, C., Mink, S., Yonekawa, Y. & Keller, E. THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE, REFRACTORY INTRACRANIAL HYPERTENSION, OR CEREBRAL VASOSPASM: *Neurosurgery* **64**, 86–93 (2009).

123. Broessner, G. *et al.* Prophylactic, Endovascularly Based, Long-Term Normothermia in ICU Patients With Severe Cerebrovascular Disease: Bicenter Prospective, Randomized Trial. *Stroke* **40**, e657–e665 (2009).
124. Badjatia, N. *et al.* Impact of Induced Normothermia on Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: A Case-Control Study. *Neurosurgery* **66**, 696–701 (2010).
125. Karnatovskaia, L. V., Lee, A. S., Festic, E., Kramer, C. L. & Freeman, W. D. Effect of Prolonged Therapeutic Hypothermia on Intracranial Pressure, Organ Function, and Hospital Outcomes Among Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit. Care* **21**, 451–461 (2014).
126. Inamasu, J. *et al.* Mild hypothermia for hemispheric cerebral infarction after evacuation of an acute subdural hematoma in an infant. *Childs Nerv. Syst.* **18**, 175–178 (2002).
127. Fink, E. L., Kochanek, P. M., Clark, R. S. B. & Bell, M. J. Fever control and application of hypothermia using intravenous cold saline: *Pediatr. Crit. Care Med.* **13**, 80–84 (2012).
128. Liu, Z., Gatt, A., Mikati, M. & Holmes, G. L. Effect of temperature on kainic acid-induced seizures. *Brain Res.* **631**, 51–58 (1993).
129. Jiang, W., Duong, T. M. & de Lanerolle, N. C. The neuropathology of hyperthermic seizures in the rat. *Epilepsia* **40**, 5–19 (1999).
130. Yu, L., Zhou, Y., Chen, W. & Wang, Y. Mild hypothermia pretreatment protects against pilocarpine-induced status epilepticus and neuronal apoptosis in immature rats. *Neuropathol. Off. J. Jpn. Soc. Neuropathol.* **31**, 144–151 (2011).
131. Lundgren, J., Smith, M. L., Blennow, G. & Siesjö, B. K. Hyperthermia aggravates and hypothermia ameliorates epileptic brain damage. *Exp. Brain Res.* **99**, 43–55 (1994).
132. Wang, Y., Liu, P.-P., Li, L.-Y., Zhang, H.-M. & Li, T. Hypothermia reduces brain edema, spontaneous recurrent seizure attack, and learning memory deficits in the kainic acid treated rats. *CNS Neurosci. Ther.* **17**, 271–280 (2011).

133. Zhou, Y.-F., Wang, Y., Shao, X.-M., Chen, L. & Wang, Y. Effects of hypothermia on brain injury induced by status epilepticus. *Front. Biosci. Landmark Ed.* **17**, 1882–1890 (2012).
134. Maeda, T., Hashizume, K. & Tanaka, T. Effect of hypothermia on kainic acid-induced limbic seizures: an electroencephalographic and ¹⁴C-deoxyglucose autoradiographic study. *Brain Res.* **818**, 228–235 (1999).
135. Schmitt, F. C., Buchheim, K., Meierkord, H. & Holtkamp, M. Anticonvulsant properties of hypothermia in experimental status epilepticus. *Neurobiol. Dis.* **23**, 689–696 (2006).
136. Kowski, A. B., Kanaan, H., Schmitt, F. C. & Holtkamp, M. Deep hypothermia terminates status epilepticus — an experimental study. *Brain Res.* **1446**, 119–126 (2012).
137. Corry, J. J., Dhar, R., Murphy, T. & Diringier, M. N. Hypothermia for Refractory Status Epilepticus. *Neurocrit. Care* **9**, 189–197 (2008).
138. Ren, G.-P. *et al.* Early Hypothermia for Refractory Status Epilepticus. *Chin. Med. J. (Engl.)* **128**, 1679–1682 (2015).
139. Bennett, A. E., Hoesch, R. E., DeWitt, L. D., Afra, P. & Ansari, S. A. Therapeutic hypothermia for status epilepticus: A report, historical perspective, and review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **126**, 103–109 (2014).
140. Cereda, C., Berger, M. M. & Rossetti, A. O. Bowel Ischemia: A Rare Complication of Thiopental Treatment for Status Epilepticus. *Neurocrit. Care* **10**, 355–358 (2009).
141. Saxena, M. *et al.* Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med.* **41**, 823–832 (2015).
142. Fernandes, D. *et al.* Acute bacterial meningitis in the intensive care unit and risk factors for adverse clinical outcomes: Retrospective study. *J. Crit. Care* **29**, 347–350 (2014).

143. de Jonge, R. C. J., van Furth, A. M., Wassenaar, M., Gemke, R. J. B. J. & Terwee, C. B. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect. Dis.* **10**, 232 (2010).
144. Young, P. *et al.* Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N. Engl. J. Med.* 151005082012007 (2015). doi:10.1056/NEJMoa1508375
145. Mourvillier, B. *et al.* Induced Hypothermia in Severe Bacterial Meningitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **310**, 2174 (2013).
146. Kutleša, M., Lepur, D. & Baršić, B. Therapeutic hypothermia for adult community-acquired bacterial meningitis—Historical control study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **123**, 181–186 (2014).
147. Lepur, D., Kutleša, M. & Baršić, B. Induced hypothermia in adult community-acquired bacterial meningitis – more than just a possibility? *J. Infect.* **62**, 172–177 (2011).
148. Cuthbertson, B. H., Dickson, R. & Mackenzie, A. Intracranial pressure measurement, induced hypothermia and barbiturate coma in meningitis associated with intractable raised intracranial pressure. *Anaesthesia* **59**, 908–911 (2004).
149. Kutleša, M. & Baršić, B. Therapeutic hypothermia for severe adult Herpes simplex virus encephalitis. *Wien. Klin. Wochenschr.* **124**, 855–858 (2012).
150. Kutleša, M., Baršić, B. & Lepur, D. Therapeutic hypothermia for adult viral meningoencephalitis. *Neurocrit. Care* **15**, 151–155 (2011).
151. Wagner, I. *et al.* Therapeutic hypothermia for space-occupying Herpes simplex virus encephalitis. *Minerva Anesthesiol.* **77**, 371–374 (2011).
152. Munakata, M. *et al.* Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. *Brain Dev.* **22**, 373–377 (2000).
153. Sakurai, T. *et al.* [Case of adult influenza type A virus-associated encephalopathy successfully treated with primary multidisciplinary treatments]. *Rinshō Shinkeigaku Clin. Neurol.* **47**, 639–643 (2007).

154. Fujita, N., Saito, H., Sekihara, Y. & Nagai, H. [Successful use of mild hypothermia therapy in an adult patient of non-herpetic acute encephalitis with severe intracranial hypertension]. *Nō Shinkei Brain Nerve* **55**, 407–411 (2003).
155. Ohtsuki, N., Kimura, S., Nezu, A. & Aihara, Y. [Effects of mild hypothermia and steroid pulse combination therapy on acute encephalopathy associated with influenza virus infection: report of two cases]. *No Hattatsu Brain Dev.* **32**, 318–322 (2000).
156. Yokota, S. *et al.* Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy and encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.* **42**, 197–203 (2000).
157. Rowin, M. E., Xue, V. & Irazuzta, J. Hypothermia attenuates beta1 integrin expression on extravasated neutrophils in an animal model of meningitis. *Inflammation* **25**, 137–144 (2001).
158. Angstwurm, K. *et al.* Induced hypothermia in experimental pneumococcal meningitis. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **20**, 834–838 (2000).
159. Irazuzta, J. E., Pretzlaff, R. K., Zingarelli, B., Xue, V. & Zemlan, F. 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 (2002).
160. Irazuzta, J. E., Olson, J., Kiefaber, M. P. & Wong, H. Hypothermia decreases excitatory neurotransmitter release in bacterial meningitis in rabbits. *Brain Res.* **847**, 143–148 (1999).
161. Irazuzta, J. E. *et al.* Hypothermia as an adjunctive treatment for severe bacterial meningitis. *Brain Res.* **881**, 88–97 (2000).
162. Guilliams, K. *et al.* Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia* **54**, 1586–1594 (2013).
163. Shein, S. L., Reynolds, T. Q., Gedela, S., Kochanek, P. M. & Bell, M. J. 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 (2012).
164. Lin, J.-J., Lin, K.-L., Hsia, S.-H. & Wang, H.-S. Therapeutic Hypothermia for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome in Two Patients. *Pediatr. Neurol.* **47**, 448–450 (2012).
165. Vargas, W. S., Merchant, S. & Solomon, G. Favorable Outcomes in Acute Necrotizing Encephalopathy in a Child Treated With Hypothermia. *Pediatr. Neurol.* **46**, 387–389 (2012).
166. Kawano, G. *et al.* Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling. *Arch. Dis. Child.* **96**, 936–941 (2011).
167. Zobel, C. *et al.* Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome*: *Crit. Care Med.* **40**, 1715–1723 (2012).
168. Hovdenes, J., Laake, J. H., Aaberge, L., Haugaa, H. & Bugge, J. F. 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 (2007).
169. Schmidt-Schweda, S., Ohler, A., Post, H. & Pieske, B. Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation* **84**, 319–325 (2013).
170. Skulec, R., Kovarnik, T., Dostalova, G., Kolar, J. & Linhart, A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **52**, 188–194 (2008).
171. Haupt, M. T., Jastremski, M. S., Clemmer, T. P., Metz, C. A. & Goris, G. B. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Crit. Care Med.* **19**, 1339–1347 (1991).
172. Morris, P. E., Promes, J. T., Guntupalli, K. K., Wright, P. E. & Arons, M. M. 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 Lond. Engl.* **14**, R125 (2010).
173. Schortgen, F. *et al.* Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **185**, 1088–1095 (2012).
174. Bernard, G. R. *et al.* 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 (1997).
175. Deye, N. *et al.* Endovascular Versus External Targeted Temperature Management for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized, Controlled Study. *Circulation* **132**, 182–193 (2015).
176. Rana, M. *et al.* 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 (2011).
177. Hoedemaekers, C. W., Ezzahti, M., Gerritsen, A. & van der Hoeven, J. G. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit. Care Lond. Engl.* **11**, R91 (2007).
178. Feuchtl, A., Gockel, B., Lawrenz, T., Bartelsmeier, M. & Stellbrink, C. Endovascular cooling improves neurological short-term outcome after prehospital cardiac arrest. *Intensivmed. Notfallmedizin* **44**, 37–42 (2007).
179. Flemming, K. *et al.* Comparison of external and intravascular cooling to induce hypothermia in patients after CPR. *Ger. Med. Sci. GMS E-J.* **4**, Doc04 (2006).
180. Ferreira, I. *et al.* 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 (2009).
181. Gillies, M. A. *et al.* Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation* **81**, 1117–1122 (2010).

182. Arrich, J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest*: *Crit. Care Med.* **35**, 1041–1047 (2007).
183. Bouwes, A. *et al.* The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* **83**, 996–1000 (2012).
184. Ferreira, I. *et al.* 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 (2009).
185. Benz-Woerner, J. *et al.* Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation* **83**, 338–342 (2012).
186. Nielsen, N. *et al.* Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **53**, 926–934 (2009).
187. Schwab, S. *et al.* Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* **32**, 2033–2035 (2001).
188. Povlishock, J. T. & Wei, E. P. Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* **26**, 333–340 (2009).
189. Lavinio, A. *et al.* Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. *Br. J. Anaesth.* **99**, 237–244 (2007).
190. Soukup, J. *et al.* 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 (2002).
191. Fountas, K. N. *et al.* Intracranial temperature: is it different throughout the brain? *Neurocrit. Care* **1**, 195–199 (2004).
192. Moran, J. L. *et al.* Tympanic temperature measurements: are they reliable in the critically ill? A clinical study of measures of agreement. *Crit. Care Med.* **35**, 155–164 (2007).
193. Lefrant, J.-Y. *et al.* 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 (2003).

194. Shin, J., Kim, J., Song, K. & Kwak, Y. Core temperature measurement in therapeutic hypothermia according to different phases: comparison of bladder, rectal, and tympanic versus pulmonary artery methods. *Resuscitation* **84**, 810–817 (2013).
195. Krizanac, D. *et al.* Femoro-iliacal artery versus pulmonary artery core temperature measurement during therapeutic hypothermia: an observational study. *Resuscitation* **84**, 805–809 (2013).
196. Knapik, P. *et al.* Relationship between blood, nasopharyngeal and urinary bladder temperature during intravascular cooling for therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* **83**, 208–212 (2012).
197. Xiao, G. *et al.* Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg. Med. J. EMJ* **30**, 91–100 (2013).
198. Mongardon, N. *et al.* Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit. Care Med.* **39**, 1359–1364 (2011).
199. Perbet, S. *et al.* Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **184**, 1048–1054 (2011).
200. Busch, M., Soreide, E., Lossius, H. M., Lexow, K. & Dickstein, K. Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **50**, 1277–1283 (2006).
201. Akula, V. P. *et al.* A Randomized Clinical Trial of Therapeutic Hypothermia Mode during Transport for Neonatal Encephalopathy. *J. Pediatr.* **166**, 856–861.e2 (2015).
202. Robinson, J. L., Seal, R. F., Spady, D. W. & Joffres, M. R. Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children. *J. Pediatr.* **133**, 553–556 (1998).
203. Erickson, R. S. & Woo, T. M. Accuracy of infrared ear thermometry and traditional temperature methods in young children. *Heart Lung J. Crit. Care* **23**, 181–195 (1994).

204. Craig, J. V., Lancaster, G. A., Williamson, P. R. & Smyth, R. L. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ* **320**, 1174–1178 (2000).
205. Craig, J. V., Lancaster, G. A., Taylor, S., Williamson, P. R. & Smyth, R. L. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet Lond. Engl.* **360**, 603–609 (2002).
206. Romano, M. J. *et al.* Infrared tympanic thermometry in the pediatric intensive care unit. *Crit. Care Med.* **21**, 1181–1185 (1993).