

Année 2009

**L'HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE DANS LA  
PREVENTION DES SEQUELLES CONSECUTIVES A  
L'ARRET CARDIORESPIRATOIRE CHEZ LES  
CARNIVORES DOMESTIQUES :**

**Etat de l'art et étude prospective des arrêts  
cardiorespiratoires survenant à l'ENVA**

THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le.....

par

**Valentine PELTIER**

Née le 16 décembre 1984 à Poissy (Yvelines)

JURY

**Président : M.**

**Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL**

**Membres**

**Directeur : Dr. Renaud TISSIER**

**Maître de conférences, Unité de Pharmacie et Toxicologie**

**Assesseur : Dr. Françoise ROUX**

**Maître de conférences, Urgences – Soins intensifs**



### LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard

Professeurs honoraires : MM. BRUGERE Henri, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François

LE BARS Henri, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques,

#### **DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)**

**Chef du département : Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences**

##### **- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES**

Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur

M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

Mme ROBERT Céline, Maître de conférences

M. CHATEAU Henry, Maître de conférences\*

##### **- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur\*

M. BOULOUS Henri-Jean, Professeur

M. FREYBURGER Ludovic, Maître de conférences

##### **- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE**

Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur\*

M. TIRET Laurent, Maître de conférences

Mme STORCK-PILOT Fanny, Maître de conférences

##### **- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE**

Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur

M. TISSIER Renaud, Maître de conférences\*

M. PERROT Sébastien, Maître de conférences

##### **- DISCIPLINE : ETHOLOGIE**

M. DEPUTIE Bertrand, Professeur

##### **- UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE**

M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur\*

Mme BERNEX Florence, Maître de conférences

Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences

M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences contractuel

##### **- UNITE DE VIROLOGIE**

M. ELOIT Marc, Professeur\*

Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

##### **- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE**

M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur

Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences\*

##### **- UNITE DE BIOCHIMIE**

M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences\*

M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences

##### **- DISCIPLINE : ANGLAIS**

Mme CONAN Muriel, Professeur certifié

##### **- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE**

M. PHILLIPS, Professeur certifié

#### **DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)**

**Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur**

##### **- UNITE DE MEDECINE**

M. FOUCHELON Jean-Louis, Professeur\*

Mme CHETBOUL Valérie, Professeur

M. BLOT Stéphane, Professeur

M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences

Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences

Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel

##### **- UNITE DE CLINIQUE EQUINE**

M. DENOIX Jean-Marie, Professeur

M. AUDIGIE Fabrice, Professeur\*

Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier

Mlle CHRISTMANN Undine, Maître de conférences

Mme MESPOLHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel

Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel

M. CARNICER David, Maître de conférences contractuel

##### **- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE**

Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Professeur

(rattachée au DPASP)

M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences

M. PONTBONNE Alain, Maître de conférences\*

M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP)

M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences

Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP)

Mme DEGUILLAUME Laure, Maître de conférences contractuel

(rattachée au DPASP)

##### **- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS**

Mme Françoise ROUX, Maître de conférences

##### **- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE**

M. FAYOLLE Pascal, Professeur\*

M. MOISSONNIER Pierre, Professeur

M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences

M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel

Mme VIA TEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences

Mme RAVARY-PLUMIOEN Béatrice, Maître de conférences (rattachée au DPASP)

M. ZILBERS TEIN Luca, Maître de conférences

M. JARDEL Nicolas, Praticien hospitalier

##### **- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE**

Mme BEGON Dominique, Professeur\*

Mme STAMBOULLI Fouzia, Praticien hospitalier

##### **- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE**

Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences

##### **- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES**

M. CHERMETTE René, Professeur\*

M. POLACK Bruno, Maître de conférences

M. GUILLOT Jacques, Professeur

Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences

Mme HALOS Lénaïg, Maître de conférences (rattachée au DPASP)

M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier

##### **- UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT**

M. GRANDJEAN Dominique, Professeur\*

Mme YAGUIYAN-COLLIARD Laurence, Maître de conférences contractuel

##### **- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION**

M. PARAGON Bernard, Professeur

#### **DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)**

**Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur**

##### **- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES**

M. BENET Jean-Jacques, Professeur\*

Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Professeur

Mme DUFOUR Barbara, Professeur

Melle PRAUD Arme, Maître de conférences contractuel

##### **- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DE SALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE**

M. BOLNOT François, Maître de conférences\*

M. CARLIER Vincent, Professeur

Mme COLMIN C atherine, Maître de conférences

M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences

##### **- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES**

M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences contractuel

##### **- UNITE DE ZOOTECNIE, ECONOMIE RURALE**

M. COURREAU Jean-François, Professeur

M. BOSSE Philippe, Professeur

Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur

Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences

M. ARNE Pascal, Maître de conférences

M. FONTER Andrew, Professeur\*

##### **- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR**

M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences\*

Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP)

M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences

M. ADJOU Karim, Maître de conférences

M. BELBIS Guillaume, Maître de conférences contractuel

\* Responsable de l'Unité



# REMERCIEMENTS

Au professeur, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury,

A Monsieur Renaud Tissier, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse sur lequel j'ai beaucoup aimé travailler, pour sa grande disponibilité et le temps consacré à la relecture,

A Madame Françoise Roux, pour son aide dans la réalisation et la mise en place de la fiche au service des urgences.

A mon Papa, pour tout son amour et son soutien, maintenant il y a un deuxième docteur dans la famille !

A ma Maman, pour avoir toujours été là pour moi pendant ces vingt-cinq années, tu me manques,

A Irénou et Djo, mes deux sœurs chéries,

A Pounet et Mounette et à tout le reste de notre famille de filles,

A Marc, pour notre belle histoire,

A Maud, bientôt ça sera ton tour,

A Tim, Youyou et Flo, pour être là dans les moments difficiles et pour toutes ces vacances au Gaou,

A Bénou, rejoins-nous vite à Paris !

A Ha-Loan, Noémie, Xavier et Laure, pour ces deux années de prépa dont il ne me reste que de bons souvenirs,

A Léna, Lucie, Vidya, Tanit, Laeti, Coralie et toutes les personnes formidables que j'ai pu rencontrer pendant ces cinq années à l'Ecole.



# TABLE DES MATIERES

## \* L'ARRET CARDIORESPIRATOIRE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE \*

<b>I. Généralités sur l'arrêt cardiorespiratoire .....</b>	<b>17</b>
A) Définition de l'arrêt cardiorespiratoire.....	17
B) Etiologie .....	17
C) Epidémiologie .....	18
D) Diagnostic de l'arrêt cardiorespiratoire.....	20
1. Les signes précurseurs de l'arrêt cardio-respiratoire .....	20
a) Signes cliniques précurseurs .....	20
b) Examens complémentaires permettant de mettre en évidence les situations à risque d'ACR.....	21
2. Les critères de diagnostic de l'arrêt cardiorespiratoire <i>per se</i> .....	22
 <b>II. Physiopathologie de l'arrêt cardiorespiratoire et syndrome d'ischémie- reperfusion .....</b>	<b>24</b>
A) Les modifications induites par l'ischémie.....	25
1. Modifications du métabolisme et de l'homéostasie cellulaire.....	25
a) Déplétion des réserves énergétiques .....	25
b) Chute du pH intracellulaire et extracellulaire .....	25
c) Variations du gradient électrochimique transmembranaire à l'échelle de la cellule .....	26
2. Libération de neuromédiateurs .....	28
a) Glutamate et aspartate .....	28
b) Adénosine .....	28
c) GABA .....	28
d) Glycine.....	28
e) Dopamine.....	28
f) Sérotonine et histamine.....	29
g) Noradrénaline.....	29
h) Acétylcholine .....	29
3. Modifications de l'activité électrique neuronale et transmission synaptique.....	29
a) Variations du potentiel et de la résistance membranaires.....	29
b) Inhibition rapide de la transmission synaptique.....	30
B) Les conséquences de la reperfusion post-ischémique .....	30
1. Conséquences sur le métabolisme cellulaire et désintégration des membranes.....	30
a) Influence sur les concentrations cellulaires en ATP et sur l'homéostasie ionique	30
b) Participation du calcium aux lésions d'ischémie-reperfusion .....	31

c)	Participation des radicaux libres aux lésions d'ischémie-reperfusion .....	31
2.	Conséquences du syndrome d'ischémie-reperfusion sur le fonctionnement cérébral .....	34
a)	La mort neuronale .....	34
i.	Mécanisme .....	34
ii.	Mort neuronale : apoptose ou nécrose ? .....	36
b)	Variabilité de l'importance des lésions entre les différentes régions cérébrales ...	37
i.	Mise en évidence de la distribution des neurones nécrotiques en fonction de la durée de l'arrêt cardiaque .....	37
ii.	Variabilité de la sensibilité des différentes régions cérébrales face à l'ischémie-reperfusion.....	38
iii.	L'hippocampe : une structure particulièrement sensible à l'ischémie .....	41
c)	Manifestations des lésions cérébrales suite à un arrêt cardiorespiratoire et une reperfusion cérébrale .....	45
i.	Modifications microscopiques .....	45
ii.	Corrélation de la sévérité des troubles neurologiques au nombre de neurones nécrotiques .....	46
3.	Conséquences de l'ischémie-reperfusion sur le fonctionnement du myocarde.....	46
4.	Les manifestations systémiques suite à l'ischémie-reperfusion .....	46
C)	Influence de la température sur les lésions ischémiques cérébrales.....	48
1.	Mise en évidence de l'influence de l'hyperthermie sur l'aggravation des lésions neurologiques .....	48
2.	Les causes de l'hyperthermie après la réanimation cardiopulmonaire.....	49
3.	Mécanismes d'action de l'hyperthermie.....	49

### **III. Conduite à tenir face à un arrêt cardiorespiratoire .....** 51

A)	But de la réanimation cardiopulmonaire .....	51
B)	Le matériel et le personnel nécessaires .....	51
1.	Le chariot de réanimation .....	51
2.	L'équipe de réanimation .....	52
C)	Les différentes étapes de la réanimation cardiopulmonaire .....	53
1.	La réanimation cardio-pulmonaire de base : suppléance des fonctions vitales.....	54
a)	Perméabilité des voies aériennes .....	54
b)	Assistance respiratoire en pression positive.....	54
c)	Massage cardiaque .....	56
i.	Massage cardiaque externe.....	56
ii.	Massage cardiaque interne .....	58
d)	Traitement des arythmies .....	60
2.	La réanimation cardiopulmonaire avancée : soutien des fonctions vitales .....	61
a)	Administration de principes actifs .....	61
i.	Voies d'administration des principes actifs.....	61
ii.	Les principes actifs pouvant être administrés .....	62
b)	Fluidothérapie .....	67

c) Défibrillation.....	67
d) Durée de la réanimation.....	68
3. La réanimation cardio-pulmonaire prolongée : soins intensifs et soutien de la fonction neurologique centrale.....	68
a) Surveillance des fonctions vitales de l'organisme.....	69
b) Traitement des déficits neurologiques.....	70
D) Pronostic.....	70
1. Taux de survie après un arrêt cardiorespiratoire.....	70
2. Evaluation du pronostic neurologique suite à un arrêt cardiorespiratoire.....	72
a) Chez les patients n'ayant pas été traités par une hypothermie thérapeutique.....	73
i. Examen neurologique.....	73
ii. Tests neurophysiologiques.....	74
iii. Imagerie médicale.....	75
iv. Marqueurs biochimiques.....	75
b) Chez les patients ayant été traités par une hypothermie thérapeutique.....	76

**\* L'HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ARRET  
CARDIORESPIRATOIRE \***

<b>I. Historique.....</b>	<b>77</b>
<b>II. Différents protocoles d'induction et de maintien de l'hypothermie thérapeutique..</b>	<b>79</b>
A) Moment d'induction optimal de l'hypothermie.....	79
1. Induction de l'hypothermie pendant la phase d'ischémie et la réanimation.....	79
2. Induction de l'hypothermie pendant la phase précoce de la reperfusion.....	80
3. Induction de l'hypothermie pendant la phase tardive de la reperfusion.....	81
B) Les différentes méthodes d'induction et de maintien de l'hypothermie.....	84
1. Les méthodes non invasives.....	84
a) Application de packs de glace.....	84
b) Application de matelas et couvertures à eau ou air froids circulants.....	85
c) Autres méthodes non invasives de refroidissement.....	85
d) Avantages et limites de la majorité des techniques externes de refroidissement.....	85
e) Application de coussins à eau adhésifs.....	86
f) Application de plaques de métal refroidies.....	88
2. Les méthodes invasives.....	89
a) Perfusion intraveineuse d'un fluide refroidi.....	89
b) Refroidissement endovasculaire.....	91
c) Ventilation liquide.....	91
d) Autres méthodes internes de refroidissement.....	93

3.	Comparaison des différentes techniques de refroidissement.....	97
4.	Les techniques complémentaires .....	104
a)	Lutte contre les frissons .....	104
b)	Autres principes actifs utilisables pendant l'hypothermie .....	105
C)	Choix de la température cible et de la durée optimale du refroidissement .....	105
1.	Les différents types d'hypothermie.....	105
2.	Variations des effets selon la valeur de la température cible.....	105
3.	Durée de refroidissement.....	106
4.	Le réchauffement .....	108
5.	Méthodes de suivi de la température corporelle .....	108
<b>III.</b>	<b>Les effets de l'hypothermie thérapeutique sur la fonction neurologique et la survie après un arrêt cardiorespiratoire .....</b>	<b>112</b>
A)	Effets neurologiques.....	112
1.	Les différents modèles expérimentaux utilisés.....	112
2.	Les résultats histologiques.....	112
3.	Les résultats cliniques.....	115
B)	Effets sur la survie.....	119
<b>IV.</b>	<b>Les autres effets de l'hypothermie thérapeutique induite lors d'un arrêt cardiorespiratoire.....</b>	<b>121</b>
A)	Effets cardiovasculaires.....	121
1.	Modifications électrocardiographiques .....	121
2.	Effets hémodynamiques .....	123
3.	Effets sur les chances de défibrillation électrique .....	123
4.	Sur le succès de la réanimation.....	126
B)	Sur la fonction respiratoire .....	127
C)	Sur les équilibres hydroélectrolytique, biochimique et hématologique .....	128
1.	Perturbations rénales et hydroélectrolytiques.....	128
2.	Sur l'équilibre biochimique .....	128
3.	Effets sur la formule sanguine .....	129
D)	Autres effets .....	129
1.	Modifications pharmacologiques .....	129
2.	Autres effets.....	130
E)	Synthèse des effets néfastes .....	130
F)	Variation des effets selon la température .....	133
1.	Sur la fonction neurologique .....	133
2.	Sur le système cardiovasculaire.....	134
<b>V.</b>	<b>Mécanismes d'action cellulaires et moléculaires de l'hypothermie thérapeutique.</b>	<b>135</b>
A)	Action sur le métabolisme cellulaire .....	135
B)	Diminution de la production d'acides aminés excitateurs et de radicaux libres .....	137

C) Influence sur les médiateurs de l'inflammation.....	140
<b>VI. Place actuelle de l'hypothermie thérapeutique dans le domaine médical .....</b>	<b>149</b>
A) Les différentes indications de l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique en médecine humaine .....	149
B) Application réelle de l'hypothermie thérapeutique en médecine humaine .....	151
 <b>* ETUDE DES ARRETS CARDIORESPIRATOIRES SURVENANT A L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT *</b> 	
<b>I. Objectif de l'étude .....</b>	<b>155</b>
<b>II. Matériel et méthode .....</b>	<b>155</b>
1. Les paramètres étudiés.....	156
2. Analyse des résultats .....	156
<b>III. Résultats.....</b>	<b>159</b>
A) La récolte des données .....	159
B) Les arrêts cardiorespiratoires dans les espèces canine et féline .....	159
1. Données épidémiologiques.....	159
2. Caractéristiques des arrêts .....	161
C) La réanimation cardiopulmonaire .....	163
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>168</b>
A) Limites liées à la méthode de récolte des données .....	168
B) Discussion sur les données récoltées.....	168

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## FIGURES :

Figure 1 : Nombre d'animaux subissant un arrêt respiratoire ou un ACR en fonction de leur âge .....	19
Figure 2 : Tracé ECG caractéristique d'une tachycardie ventriculaire chez un chien .....	21
Figure 3 : Tracé ECG d'asystolie .....	23
Figure 4 : Tracé ECG de fibrillation ventriculaire .....	23
Figure 5 : Représentation schématique des transferts ioniques, calciques et sodiques, transmembranaires survenant à l'échelle cellulaire lors d'une ischémie cérébrale.....	27
Figure 6 : Représentation schématique illustrant la formation de radicaux libres oxygénés au cours de l'ischémie-reperfusion .....	33
Figure 7 : Représentation simplifiée de quelques mécanismes impliqués dans la mort neuronale induite par l'ischémie-reperfusion cérébrale .....	35
Figure 8 : Le mécanisme intracellulaire de l'apoptose.....	36
Figure 9 : Score de nécrose neuronale dans différentes régions cérébrales après 5 à 20 minutes d'arrêt circulatoire chez le chien .....	37
Figure 10 : Coupe transversale radiale d'un encéphale humain réalisée en avant du pont.....	40
Figure 11 : Représentation schématique des différentes régions hippocampiques du cerveau humain.....	41
Figure 12 : Coupe histologique des différentes régions de l'hippocampe du rat.....	42
Figure 13 : Représentation schématique du rôle des astrocytes dans la mort neuronale .....	44
Figure 14 : Observation microscopique de neurones nécrotiques dans le cortex pariétal .....	45
Figure 15 : Courbes de température durant les 48 premières heures après la réanimation chez des patients présentant ou non des lésions neurologiques.....	49
Figure 16 : Chariot de réanimation du service des urgences de l'ENVA .....	52
Figure 17 : Photographie d'un Ambu-bag® utilisé pour la ventilation mécanique artificielle.....	55
Figure 18 : Conduite à tenir dans les différentes situations d'ACR.....	66
Figure 19 : Pourcentages de neurones sains dans différentes coupes histologiques de la région CA1 de l'hippocampe dans les différents groupes de gerbilles soumises à un arrêt cardiaque et à une hypothermie concomitante. (Cf. texte pour détail du protocole expérimental).....	83
Figure 20 : Photographies présentant les différentes étapes de la pose des coussins du dispositif Arctic Sun®.....	87
Figure 21 : Photographie de la console externe de l'Arctic Sun® permettant la régulation de la température.....	88
Figure 22 : Variations de température observées en fonction de la quantité de fluide (à 4°C) administré par voie IV chez 54 patients dans l'étude de Kim <i>et al.</i> ....	90
Figure 23 : Représentation schématique du montage pour induire un refroidissement par ventilation liquide.....	92

Figure 24 : Vitesse de diminution de la température corporelle chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement pour atteindre la température cible.....	99
Figure 25 : Temps pendant lequel la température corporelle diffère de plus de 0,2°C de la température cible au cours de la phase de maintien de l'hypothermie ou de la normothermie chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement.....	101
Figure 26 : Ecart moyen de température corporelle par rapport à la température cible pendant la phase de maintien de l'hypothermie ou de la normothermie chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement.....	103
Figure 27 : Effets de différentes durées d'hypothermie (à 35°C) sur la survie des neurones de rats dans la région CA1 de l'hippocampe (2 heures après une ischémie cérébrale) .....	107
Figure 28 : Corrélation entre la température cérébrale et la température rectale chez de souris soumises à une hypothermie induite à l'aide d'une couverture de refroidissement.....	109
Figure 29 : Pourcentage de cellules viables dans la zone CA1 de l'hippocampe chez des rats après ischémie avec une température cérébrale non régulée (1), maintenue à 37°C (2) ou avec une hypothermie de 32°C (3) .....	113
Figure 30 : Microphotographies de la zone moyenne de CA1 de rats témoins (ni ischémie, ni hypothermie) (A), après ischémie sans hypothermie (B) ou après ischémie avec hypothermie (C).....	114
Figure 31 : Pourcentage de patients ayant une récupération neurologique favorable dans les groupes soumis à une hypothermie ou non (groupe témoin) dans différentes études cliniques non randomisées (A) ou randomisées (B). .....	116
Figure 32 : Taux de survie dans les groupes traités ou non à l'hypothermie.....	120
Figure 33 : Variations de la fréquence cardiaque chez des patients du normothermes (groupe témoin) par rapport à un groupe en hypothermie (32-34°C) durant les 72 premières heures post-arrêt cardiaque .....	122
Figure 34 : Pourcentage de réussites de la défibrillation après le premier choc dans différents groupes de porcs soumis expérimentalement à une fibrillation ventriculaire à des hypothermies plus ou moins prononcées .....	125
Figure 35 : Nombre total de chocs délivrés pour parvenir à la défibrillation définitive de 32 porcs dans différents groupes soumis expérimentalement à une fibrillation ventriculaire à des hypothermies plus ou moins prononcées .....	125
Figure 36 : Nombre de chocs précoces et tardifs délivrés pendant la réanimation dans différents groupes de porcs soumis expérimentalement à une fibrillation ventriculaire à des hypothermies plus ou moins prononcées .....	126
Figure 37 : Nombre de porcs présentant une reprise de la circulation spontanée dans chaque groupe.....	127
Figure 38 : Influence de la température corporelle sur la consommation cérébrale en oxygène dans un modèle expérimental chez des porc .....	136
Figure 39 : Concentrations extracellulaires cérébrales post-ischémiques de glutamate, aspartate, glycine et GABA chez des rats soumis à un arrêt cardiaque et à différentes températures .....	138
Figure 40 : Influence de la température cérébrale sur la production post-ischémique de radicaux hydroxyl.....	139

Figure 41 : Influence de l'hypothermie sur la production de TNF- $\alpha$ sur des cellules exposées à un lipopolysaccharide pendant 2 ou 24 heures.....	141
Figure 42 : Influence de l'hypothermie sur la production de TNF- $\alpha$ sur des cellules exposées à différentes concentrations de lipopolysaccharides pendant 2 heures.....	142
Figure 43 : Influence de l'hypothermie sur la phosphorylation des kinases d'I $\kappa$ B- $\alpha$ sur des cellules exposées à un lipopolysaccharide .....	143
Figure 44 : Influence de l'hypothermie sur la durée de la localisation nucléaire de NF- $\kappa$ B p65 sur des cellules exposées à un lipopolysaccharide .....	144
Figure 45 : Représentation schématique de l'influence de l'hypothermie thérapeutique sur les médiateurs de l'inflammation .....	145
Figure 46 : Représentation simplifiée des niveaux d'action de l'hypothermie thérapeutique permettant de réduire les lésions lors d'une ischémie cérébrale .....	147
Figure 47 : Représentation simplifiée des niveaux d'action de l'hypothermie thérapeutique permettant de réduire les lésions lors d'ischémie-reperfusion cérébrale .....	148
Figure 48 : Exemple de la fiche mise en place au service des urgences et remplie en cas d'arrêt cardiorespiratoire .....	157
Figure 49 : Classification des chiens et des chats victimes d'arrêt respiratoire ou cardiorespiratoire en fonction de leur âge .....	161
Figure 50 : Classification des chiens et des chats en fonction de l'anomalie observée à l'ECG pendant l'arrêt cardiaque .....	163
Figure 51 : Présentation des résultats observés après réanimation cardiopulmonaire chez les chiens.....	165
Figure 52 : Présentation des résultats observés après réanimation cardiopulmonaire chez les chats.....	166
Figure 53 : Classification des animaux selon leur température rectale pendant l'arrêt cardiorespiratoire et 1 à 3 heures après la réanimation cardiopulmonaire .....	167

### **TABLEAUX :**

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques des arrêts respiratoires et ACR chez les 265 chiens et les chats, d'après Wingfield et Van Pelt .....	19
Tableau 2 : Résumé des modalités du massage cardiaque (externe).....	60
Tableau 3 : Principes actifs pouvant être utilisés lors de RCP.....	65
Tableau 4 : Comparaison des taux de survie post-réanimation en fonction de l'espèce suite à un arrêt respiratoire seul et suite à un arrêt cardiorespiratoire .....	72
Tableau 5 : Gradation clinique du coma par le score de Glasgow modifié .....	74
Tableau 6 : Principales méthodes disponibles pour induire et maintenir l'hypothermie thérapeutique .....	95
Tableau 7 : Vitesse de diminution de la température corporelle chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement pour atteindre la température cible.....	98

Tableau 8 : Temps pendant lequel la température corporelle diffère de plus de 0,2°C de la température cible au cours de la phase de maintien de l'hypothermie ou de la normothermie chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement.....	100
Tableau 9 : Ecart moyen de température corporelle par rapport à la température cible pendant la phase de maintien de l'hypothermie ou de la normothermie chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement.....	102
Tableau 10 : Résumé des résultats obtenus dans l'étude du groupe HACA et de Bernard <i>et al.</i>	118
Tableau 11 : Principaux effets secondaires rencontrés chez l'homme lors d'une hypothermie inférieure à 35°C dans plusieurs études cliniques.....	132
Tableau 12 : Meilleur OPC 24 à 72 heures après un arrêt cardiaque normotherme de 12,5 minutes et une reperfusion par shunt cardiopulmonaire de moins de 5 minutes pour chaque chien dans l'étude de Weinrauch <i>et al.</i> ....	133
Tableau 13 : Synthèse des mécanismes protecteurs et des effets bénéfiques induits par l'hypothermie thérapeutique après un arrêt cardiaque .....	146
Tableau 14 : Classification des arrêts cardiorespiratoires selon leur horaire de survenue au cours de la journée.....	159
Tableau 15 : Classification des chiens et des chats victimes d'arrêt respiratoire ou cardiorespiratoire en fonction de leur sexe .....	160
Tableau 16 : Classification des chiens et des chats victimes d'arrêt respiratoire ou cardiorespiratoire en fonction de leur âge .....	160
Tableau 17 : Classification des chiens et des chats en fonction de la nature de l'arrêt (cardiorespiratoire ou respiratoire).....	161
Tableau 18 : Classification des différentes causes supposées d'arrêts cardiorespiratoires et arrêts respiratoires chez les chiens et les chats.....	162
Tableau 19 : Classification des chiens et des chats en fonction du rythme précédant l'arrêt cardiaque .....	162
Tableau 20 : Classification des réanimations cardiopulmonaires en fonction du nombre d'intervenants.....	164
Tableau 21 : Classification des réanimations cardiopulmonaires en fonction de l'intervalle arrêt cardiorespiratoire - début de la RCP .....	164
Tableau 22 : Relation entre la température rectale des animaux et la réussite de la réanimation	167
Tableau 23 : Classification des animaux selon leur score de Glasgow 5 min, 2 h ou 24 h après la réanimation cardiopulmonaire.....	168

## ANNEXES

Annexe 1 : Synthèse des études expérimentales portant sur l'influence de l'hypothermie thérapeutique sur la survie et la fonction neurologique .....	173
Annexe 2 : Synthèse des études cliniques portant sur l'influence de l'hypothermie thérapeutique sur la survie et la fonction neurologique .....	185
Annexe 3 : Synthèse des études expérimentales et cliniques portant sur l'influence de l'hypothermie thérapeutique autre que sur la survie et la fonction neurologique .....	189
Annexe 4 : Classification des performances cérébrales de Glasgow-Pittsburgh (Cerebral performance categories .....	197

## LISTE DES ABREVIATIONS

2,3-DHBA : Acide 2,3-dihydroxybenzoïque  
2VO : 2 vessel-occlusion : Occlusion des carotides  
4VO : 4 vessel-occlusion : Occlusion des carotides et des artères vertébrales  
ACR : Arrêt cardiorespiratoire  
ADP : Adénosine diphosphate  
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique  
ATP : Adénosine triphosphate  
Bax : Bcl-2 associated X protein  
bpm : Battements par minute  
CA1 : Corne d'Ammon 1  
CA2 : Corne d'Ammon 2  
CA3 : Corne d'Ammon 3  
CA4 : Corne d'Ammon 4  
CBF : Cerebral blood flow : Flux sanguin cérébral  
CPC : Cerebral performance categorie  
CO<sub>2</sub> : Dioxyde de carbone  
DG : Gyrus dentatus  
ECG : Electrocardiogramme  
EtCO<sub>2</sub> : Taux de CO<sub>2</sub> mesuré en fin d'expiration  
FV : Fibrillation ventriculaire  
GABA : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique  
ICE : Interleukine-1 $\beta$  converting enzyme  
IL : Interleukine  
ILCOR : International Liaison Committee on Resuscitation  
IV : Intraveineux  
LPS : Lipopolysaccharide  
MAP kinase : Mitogen activated protein kinase  
NaCl : Chlorure de sodium  
NS : Non significatif  
NO : Oxyde nitrique  
O<sub>2</sub> : Oxygène  
OPC : Overall performance categorie  
PAs : Pression artérielle systolique  
PLA2 : Phospholipase A2  
PLC : Phospholipase C  
pO<sub>2</sub> : Pression partielle en O<sub>2</sub>  
RCP : Réanimation cardiopulmonaire  
ROS : Reactive oxygen species : Molécules réactives oxygénées  
T° : Température  
SpO<sub>2</sub> : Pourcentage de saturation de l'hémoglobine en oxygène  
TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor



# INTRODUCTION

L'arrêt cardiorespiratoire se définit comme un arrêt brutal de la ventilation et de la perfusion systémique, responsable d'une ischémie globale. L'ischémie ainsi que la reperfusion suivant la réanimation cardiopulmonaire peuvent conduire à d'importants déficits, principalement neurologiques, chez la plupart des patients qui survivent. Depuis quelques années, l'utilisation d'une nouvelle thérapeutique se développe en médecine humaine, motivée par de multiples études expérimentales et cliniques : l'hypothermie thérapeutique. Cette technique qui semble prometteuse pour améliorer la survie et l'état neurologique des patients ayant souffert d'un arrêt cardiorespiratoire, ne s'est cependant pas développée en médecine vétérinaire et à l'heure actuelle, aucune étude clinique n'a été menée chez les carnivores domestiques. Cette thèse a pour objectif de recenser et analyser les arrêts cardiorespiratoires survenant au service des urgences de l'ENVA et d'évaluer la faisabilité d'une éventuelle future étude clinique sur l'application de l'hypothermie thérapeutique après un arrêt cardiorespiratoire chez un carnivore domestique. Nous allons donc nous intéresser dans une première partie aux arrêts cardiorespiratoires, leur étiologie, leurs conséquences physiopathologiques et la conduite à tenir. La deuxième partie sera une synthèse bibliographique sur l'hypothermie thérapeutique : les différents protocoles disponibles, ses effets et ses mécanismes. Dans la troisième partie, nous exposerons les résultats de notre étude sur les arrêts cardiorespiratoires survenant au service des urgences de l'ENVA.



## **SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**



# L'ARRET CARDIORESPIRATOIRE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

## I. GENERALITES SUR L'ARRET CARDIORESPIRATOIRE

### A) Définition de l'arrêt cardiorespiratoire

L'arrêt cardiorespiratoire (ACR) se définit comme un arrêt brutal de ventilation et de perfusion systémique spontanées et efficaces [35]. Ce phénomène, responsable d'un état d'hypoxie tissulaire généralisé, constitue une urgence médicale absolue. En effet, en l'absence de traitement rapide et adéquat, l'animal décède en quelques minutes.

L'incidence et la prévalence des ACR chez les carnivores domestiques sont inconnues. Cependant, le taux de mortalité durant une anesthésie générale a récemment été évalué à 0,17% chez les chiens et 0,24% chez les chats (D'après [49]).

### B) Etiologie

Les causes d'arrêt cardiorespiratoire sont multiples et n'ont pas toujours une origine cardiaque ou respiratoire. La majorité des ACR en médecine vétérinaire surviennent lors d'une anesthésie générale [69].

Les principales causes sont citées ci-dessous [30,46,59,89] :

- **Hypoventilation, hypoxémie :**
  - atteinte de l'appareil respiratoire : tumeur pulmonaire, paralysie laryngée, bronchopneumonie, épanchement pleural, etc...
  - origine hématologique : anémie sévère (défaut de transport de l'oxygène)
  - origine cardiaque : cardiopathie
  
- **Insuffisance circulatoire** ou état de choc :
  - hypovolémique
  - distributif
  - obstructif
  - cardiogénique (ex : cardiomyopathie, arythmie cardiaque)
  
- **Déséquilibres acido-basiques et électrolytiques :**
  - acidose ou alcalose sévères
  - hyperkaliémie sévère
  - hypoglycémie
  - hypocalcémie

*NB : Ces déséquilibres sont à l'origine d'une libération de catécholamines responsables d'une tachycardie sinusale puis d'une tachycardie ou d'une fibrillation ventriculaire.*

- **Anesthésie** : induction trop rapide, surdosage, effet indésirable  
*NB : Par ailleurs, certains anesthésiques sensibilisent le myocarde aux catécholamines circulantes et induisent des arythmies ventriculaires.*
  
- **Lésions neurologiques** : traumatisme crânien
  
- **Stimulation suraiguë du système nerveux autonome** :
  - stimulation vagale : contention, chirurgie du rachis cervical, thoracique, ophtalmologique ou abdominale, intubation endotrachéale, pression oculaire, ...
  - stimulation orthosympathique : douleur, stress, ...
  
- **Toxines** :
  - endotoxémie
  - septicémie
  
- **Divers** :
  - hypothermie
  - électrocution
  - trauma (accident sur la voie publique)
  - coagulopathie

## C) Epidémiologie

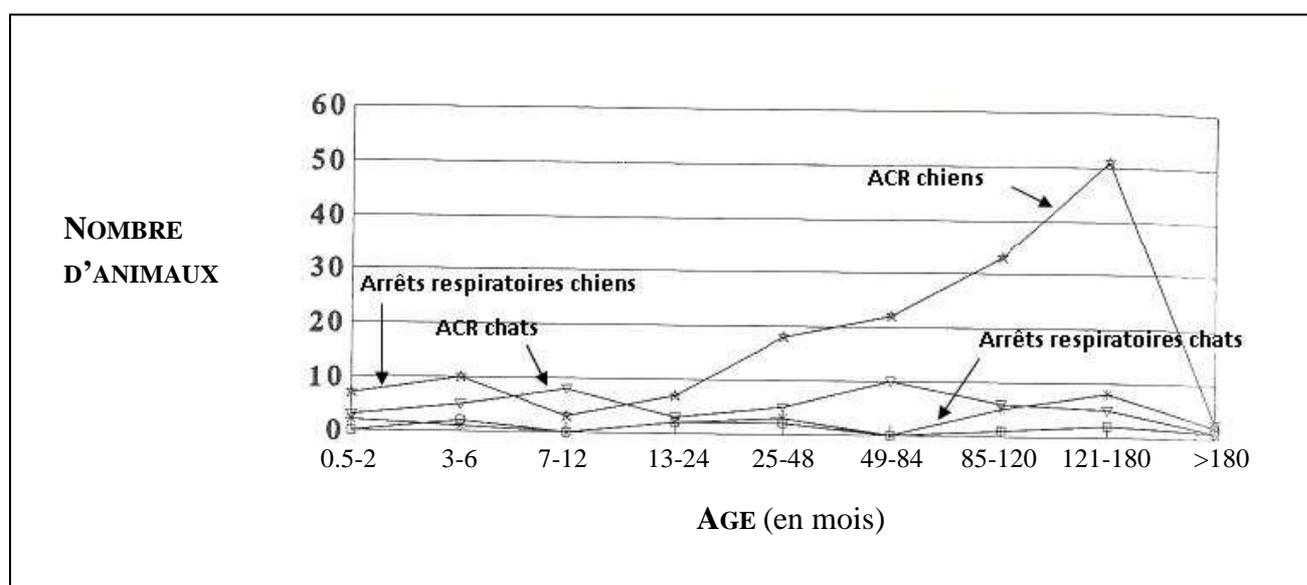
Une étude menée par Wingfield et Van Pelt [107] s'est intéressée aux caractéristiques épidémiologiques des arrêts respiratoires ou cardiorespiratoires chez 265 animaux (chiens et chats). Elle a permis de recenser les pourcentages des différents types d'arrêt, l'âge des animaux atteints, leur race, leur sexe, etc... Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1** : Caractéristiques épidémiologiques des arrêts respiratoires et ACR chez les 265 chiens et les chats, d'après Wingfield et Van Pelt [107]

		CHIENS (n = 200)	CHATS (n = 65)
<b>TYPE D'ARRETS</b>		12,5% seulement respiratoires	18,5% seulement respiratoires
<b>RACES TOUCHEES</b>		62	7
<b>SEXE</b>		83 mâles (dont 24 castrés) 106 femelles (dont 69 stérilisées) 11 non enregistrés	35 mâles (dont 28 castrés) 25 femelles (dont 11 stérilisées) 5 non enregistrés
<b>AGE</b> (Figure 1)	<b>Arrêts respiratoires</b>	Toutes catégories	Toutes catégories
	<b>ACR</b>	Augmentation du nombre de cas à partir de 49 mois d'âge	Toutes catégories

Chez le chien, les ACR sont plus souvent observés chez des animaux âgés que jeunes (augmentation significative entre 49 et 84 mois d'âge) (Figure 1). Cette constatation coïncide avec l'âge d'apparition des maladies cardiovasculaires ainsi que des tumeurs et des désordres métaboliques.

**Figure 1** : Nombre d'animaux subissant un arrêt respiratoire ou un ACR en fonction de leur âge [107]



## **D) Diagnostic de l'arrêt cardiorespiratoire**

### **1. Les signes précurseurs de l'arrêt cardio-respiratoire**

#### *a) Signes cliniques précurseurs [59,89]*

Plusieurs signes doivent nous alerter pour détecter le plus rapidement possible un ACR et mettre en place précocement la procédure de réanimation et éviter l'apparition de lésions irréversibles, notamment cérébrales. Chez l'animal, l'arrêt respiratoire précède le plus souvent l'arrêt cardiaque. Il est donc important d'observer les modifications respiratoires telles que :

- **un changement brutal de la ventilation** : bradypnée, modification de l'amplitude des mouvements respiratoires
- **des signes d'hypoxie** : muqueuses cyanosées

D'autres signes doivent également nous faire penser à l'apparition imminente d'un ACR :

- **Manifestations cardiovasculaires** : affaiblissement du pouls artériel, hypotension, bradycardie (signe précurseur fort), tachyarythmie sévère, allongement du temps de recoloration capillaire (> 3 secondes), difficulté à entendre les bruits cardiaques à l'auscultation
- **Manifestations neurologiques** : altération progressive de la conscience, mydriase
- **Modification de la position de l'animal** : par exemple, décubitus latéral (signe précurseur fort)
- **Température corporelle** : l'hypothermie augmente la sensibilité myocardique aux déséquilibres acido-basiques et déprime la ventilation

Il est important d'évaluer ces différents aspects lors d'examens cliniques réguliers des animaux à risque. Les examens cliniques présentent cependant des limites [69]. Ainsi, la visualisation de muqueuses cyanosées peut requérir une concentration d'hémoglobine de moins de 5 g/dL, et peut donc ne pas être visible chez des patients anémiés [59]. De plus, la cyanose des muqueuses apparaît tardivement lors d'insuffisance respiratoire.

b) Examens complémentaires permettant de mettre en évidence les situations à risque d'ACR

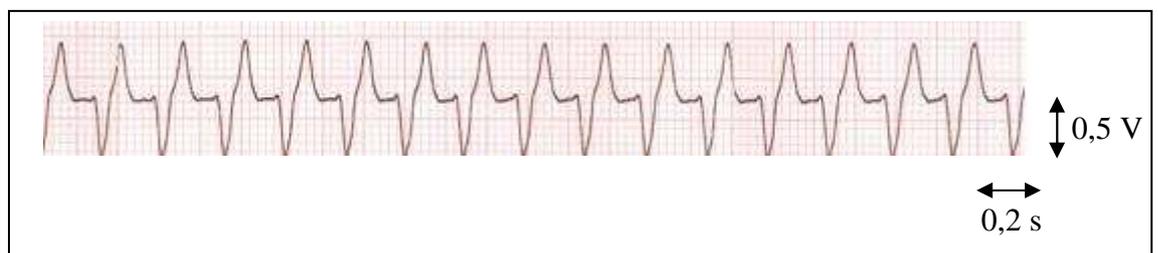
Chez les animaux susceptibles de faire un ACR (lors de traumatisme, sepsis, affections respiratoires ou cardiaques, néoplasie, anesthésie générale, etc...) le monitoring cardiovasculaire et respiratoire, bien que coûteux, est indispensable. Il comprend [69] :

- Un suivi de la **pression artérielle** possible par deux principales approches non invasives :
  - Méthode Doppler : mise en place d'un brassard autour d'un membre antérieur ou de la queue et d'une sonde Doppler en aval au niveau de l'artère métacarpienne ou caudale. Cette technique est peu coûteuse.
  - Mesure oscillométrique : c'est une mesure discontinue et simple mais moins performante pour détecter précocement un arrêt cardiaque.

Une pression artérielle inférieure à 60 mm Hg signe une défaillance circulatoire et un ACR imminent probable.

- **Electrocardiogramme (ECG)** : Les arythmies cardiaques à risque d'ACR sont notamment :
  - **Tachycardie ventriculaire** (Figure 2) : elle provient de dépolarisations d'origine ectopique dans le myocarde ventriculaire ou le système de Purkinje. Elle peut aboutir à une fibrillation ventriculaire et un ACR. Différentes affections sont en causes : hypoxie, douleur, ischémie, infection, désordre électrolytique, traumatisme, pancréatite, dilatation gastrique, volvulus, affection cardiaque primaire, ... [80]

**Figure 2** : Tracé ECG caractéristique d'une tachycardie ventriculaire chez un chien



- **Bradycardie sinusale** : elle correspond à une fréquence cardiaque inférieure à 40-60 bpm chez les chiens et inférieure à 120-140 bpm chez les chats avec un rythme sinusal normal sur l'ECG. Elle peut résulter d'une augmentation du

tonus vagal, d'une hypothermie, d'une augmentation de pression intracrânienne ou de l'administration d' $\alpha$ 2-agonistes [80].

L'examen ECG présente néanmoins quelques limites pour le diagnostic des situations à risque d'ACR. En effet, si un ECG est indispensable pour diagnostiquer un dysfonctionnement de l'activité électrique du cœur, il n'apporte aucune information sur la contractibilité cardiaque, le débit cardiaque et la perfusion tissulaire [59]. Il est possible qu'un animal présente une activité électrique sans pouls qui ne sera pas visible à l'ECG. Un ECG seul ne suffit donc pas au monitoring cardiovasculaire du patient.

- **Oxymétrie de pouls** : cette méthode permet de mettre en évidence une diminution de la saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène (SpO<sub>2</sub>).
- **Capnographie** : elle permet de mesurer la quantité de CO<sub>2</sub> dans l'air expiré. Elle évalue donc indirectement la capacité ventilatoire pulmonaire (taux de CO<sub>2</sub> mesuré en fin d'expiration ou EtCO<sub>2</sub>). Ce paramètre est compris normalement entre 32 et 37 mm Hg. C'est un indicateur fiable et sensible d'un déficit cardiopulmonaire (pour des valeurs < 10 mm Hg) et de l'efficacité de la réanimation (lorsque les valeurs atteignent 12-15 mm Hg). Il a également un intérêt pronostique (une valeur supérieure à 20-25 mm Hg pendant la réanimation conduit à une meilleure chance de survie) [69]. La capnographie est donc intéressante pour détecter un ACR mais également pour suivre le bon déroulement de la réanimation précoce et avancée.

## 2. Les critères de diagnostic de l'arrêt cardiorespiratoire *per se*

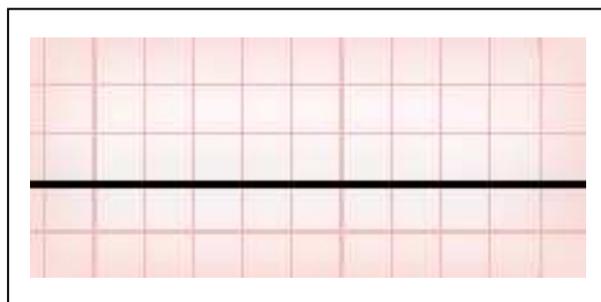
Le diagnostic de l'arrêt cardiorespiratoire chez l'animal est simple et rapide. Les modifications observées concernent principalement les fonctions neurologiques, respiratoires et cardiaques [89] :

- **Symptômes neurologiques** : perte de conscience (survient en 10-15 secondes après l'arrêt de la perfusion cérébrale), animal aréactif et hypotonique (parfois raidissement brutal), mydriase bilatérale aréactive (survient en 30-45 secondes après l'arrêt de la perfusion cérébrale par hypoxie au niveau des noyaux oculomoteurs), disparition du réflexe cornéen.
- **Symptômes respiratoires** : absence de mouvements respiratoires, apnée (la respiration agonique ou « GASP » qui ne procure pas une ventilation efficace, doit être assimilée à un arrêt respiratoire), muqueuses cyanosées (hypoxémie).
- **Symptômes circulatoires** : absence d'une fonction circulatoire efficace objectivée par au moins deux signes tels que l'absence de pouls fémoral (pression artérielle systolique (PAs) < 60 mm Hg), d'un choc précordial palpable (PAs < 50 mm Hg) ou de bruit cardiaque (PAs < 40-50 mm Hg).

Grâce à l'ECG, on peut distinguer les différents types d'ACR :

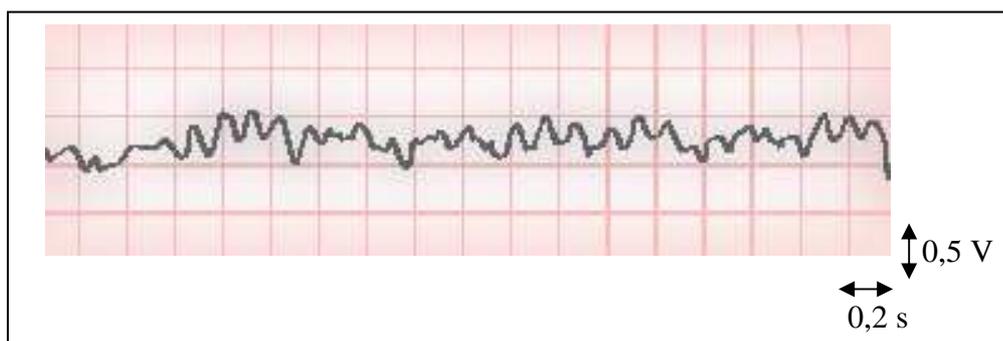
- **Asystolie** (Figure 3) : tracé ECG plat ou succession d'ondes P seules (bloc atrio-ventriculaire de type 3), absence de pouls palpable et pas de contraction cardiaque visible. Elle se rencontre dans 22,8% des ACR des carnivores domestiques [31]. Elle peut résulter de nombreuses affections sévères ou d'une augmentation du tonus vagal [80].

**Figure 3** : Tracé ECG d'asystolie [69]



- **Fibrillation ventriculaire (FV)** (Figure 4) : désorganisation complète de la dépolarisation ventriculaire avec une trémulation de la ligne de base de l'ECG sans aucune dépolarisation normale (ni onde P, ni QRS, ni onde T). Cela se traduit par une absence de pouls palpable et de contraction cardiaque efficaces. Elle se rencontre dans 19,8% des ACR des carnivores domestiques [31]. Elle peut être à petites mailles (amplitude basse et manque complet d'organisation des contractions) ou à grandes mailles (amplitude plus importante et d'apparence plus organisée) [83].

**Figure 4** : Tracé ECG de fibrillation ventriculaire [69]



- **Activité électrique sans pouls** (ou dissociation électro-mécanique) : le tracé ECG peut prendre tous les aspects possibles (normal, rythme idio-ventriculaire, bloc atrio-ventriculaire, ...) avec une absence de pouls palpable. L'activité électrique survient donc sans activité mécanique efficace. elle se rencontre dans 23,3% des ACR des carnivores domestiques [31].

## **II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ARRÊT CARDIORESPIRATOIRE ET SYNDROME D'ISCHEMIE-REPERFUSION**

L'arrêt cardiorespiratoire est responsable d'un arrêt des échanges gazeux (arrêt respiratoire) et de la perfusion tissulaire (arrêt circulatoire). Les tissus ne reçoivent plus les nutriments et l'oxygène nécessaires à leur fonctionnement, cela conduisant à diverses lésions tissulaires. Les délais d'apparition des lésions irréversibles consécutives à l'anoxie varient selon les organes (données acquises d'après la médecine humaine) [89] :

- **3-4 minutes** d'arrêt cardiorespiratoire suffisent à l'apparition de lésions irréversibles du **cerveau**,
- **10 minutes** pour les **reins**,
- **15-60 minutes** pour le **cœur**,
- **60-120 minutes** pour le **foie**.

Ces délais diminuent lors d'hypoxie ou d'insuffisance circulatoire préalables et augmentent lors d'hypothermie.

Le cerveau est donc l'organe le plus sensible à l'anoxie. En effet, il présente un métabolisme très élevé et dispose de réserves en oxygène et en métabolites énergétiques très limitées. De plus, les neurones du cerveau des mammifères adultes sont des cellules post-mitotiques en grande majorité incapables de se régénérer. Les lésions, quelle que soit leur nature, induisent donc des perturbations neurologiques sérieuses, souvent irréversibles [61].

La reprise de la circulation spontanée après une ischémie globale et prolongée est un phénomène physiopathologique artificiel, permise grâce à la réanimation cardiopulmonaire [75] et pouvant être responsable d'un syndrome d'ischémie-reperfusion à l'échelle de l'organisme entier. Ce syndrome est une combinaison complexe de processus physiopathologiques incluant :

- 1) les lésions cérébrales provoquées par l'arrêt cardiaque lui-même. Lors d'un bref épisode ischémique, un des premiers signes observés est la disparition de l'activité électroencéphalographique suite à un blocage de la transmission synaptique. Très rapidement, quand l'ischémie se répète ou se prolonge (flux sanguin cérébral insuffisant pendant plus de 3-4 minutes), des lésions cérébrales nécrotiques peuvent apparaître dans différentes régions du cerveau,
- 2) les lésions myocardiques et le dysfonctionnement cardiaque faisant également suite à l'arrêt cardiaque,
- 3) la réaction systémique face au syndrome d'ischémie-reperfusion et les éventuelles défaillances multiviscérales.

Lorsqu'un animal est réanimé rapidement après un arrêt cardiaque, les lésions structurelles les plus importantes se produisent pendant la phase de reperfusion et non pendant la période ischémique elle-même [102]. La sévérité de ces désordres n'est pas uniforme et varie d'un individu à l'autre en fonction de la sévérité de l'ischémie, de la cause de l'arrêt cardiaque et de l'état de santé du patient avant l'arrêt. Si la reprise de la circulation spontanée est très rapide (< 3-4 minutes), les lésions irréversibles peuvent être évitées.

## **A) Les modifications induites par l'ischémie**

Les dommages causés par l'ischémie cérébrale résultent d'une combinaison d'évènements physiopathologiques complexes, impliquant en particulier des modifications du métabolisme et de l'activité électrique neuronale.

### **1. Modifications du métabolisme et de l'homéostasie cellulaire**

#### *a) Déplétion des réserves énergétiques*

Un épisode ischémique est responsable d'une déplétion rapide des réserves énergétiques des cellules du cerveau [32]. Les neurones possèdent un nombre limité de voies cataboliques. En effet, la formation de molécules d'ATP est permise en grande majorité par deux voies principales : la glycolyse (dans des conditions anaérobies) et la phosphorylation oxydative mitochondriale. Deux autres voies permettent également la synthèse de molécules d'ATP dans les neurones : une catalysée par la créatine phosphokinase (formation d'une molécule d'ATP et d'une molécule de créatine à partir d'une molécule d'ADP et d'une molécule de phosphocréatine) ; l'autre catalysée par l'adénylate kinase (synthèse d'une molécule d'ATP et d'une molécule d'AMP à partir de deux molécules d'ADP).

Parallèlement, les cellules du cerveau disposent de quelques réserves de glucose stocké sous forme de glycogène. Celui-ci peut être converti en lactate, libérant trois molécules d'ATP.

Cependant, en l'absence de circulation sanguine, ces réserves sont insuffisantes pour fournir une synthèse énergétique à long terme et perturbe ainsi toutes les réactions métaboliques de la cellule.

#### *b) Chute du pH intracellulaire et extracellulaire*

Suite à un épisode ischémique, on observe une chute rapide du pH intracellulaire dans les cellules pyramidales de la zone CA1 de l'hippocampe et dans les neurones du cortex. Le pH diminue d'environ 0,8 en seulement 3-4 minutes [32].

Parallèlement, le pH extracellulaire diminue également, d'environ 0,5 dans le cortex après 60 secondes d'ischémie. La variation du pH extracellulaire est sensible à la température cérébrale : plus la température est élevée, plus la variation est importante.

c) Variations du gradient électrochimique transmembranaire à l'échelle de la cellule

Le fonctionnement cellulaire dépend du gradient électrochimique constitué par les différences de concentrations ioniques intracellulaires et extracellulaires, en particulier des ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Cl}^-$ . Ces ions traversent les membranes via différents mécanismes tels que la diffusion passive ou à l'aide de transporteurs actifs. Ces derniers peuvent présenter une activité ATPasique comme par exemple :

- La pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  permet la sortie de 3 ions  $\text{Na}^+$  contre l'entrée de 2 ions  $\text{K}^+$  suite à l'hydrolyse d'une molécule d'ATP. Cette pompe tend donc à maintenir les concentrations intracellulaires et extracellulaires en ions  $\text{K}^+$  et  $\text{Na}^+$ .
- La  $\text{Ca}^{2+}$ ATPase qui permet, grâce au transport de  $\text{Ca}^{2+}$  vers le milieu extérieur ou le réticulum endoplasmique lisse et les mitochondries, de maintenir une faible concentration intracellulaire en calcium.

Le maintien du gradient électrochimique de la cellule dépend donc en grande partie de la concentration cellulaire en métabolites énergétiques. L'ischémie bloque ainsi l'activité de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. L'augmentation de sodium intracellulaire qui en résulte active les échangeurs  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (Figure 5).

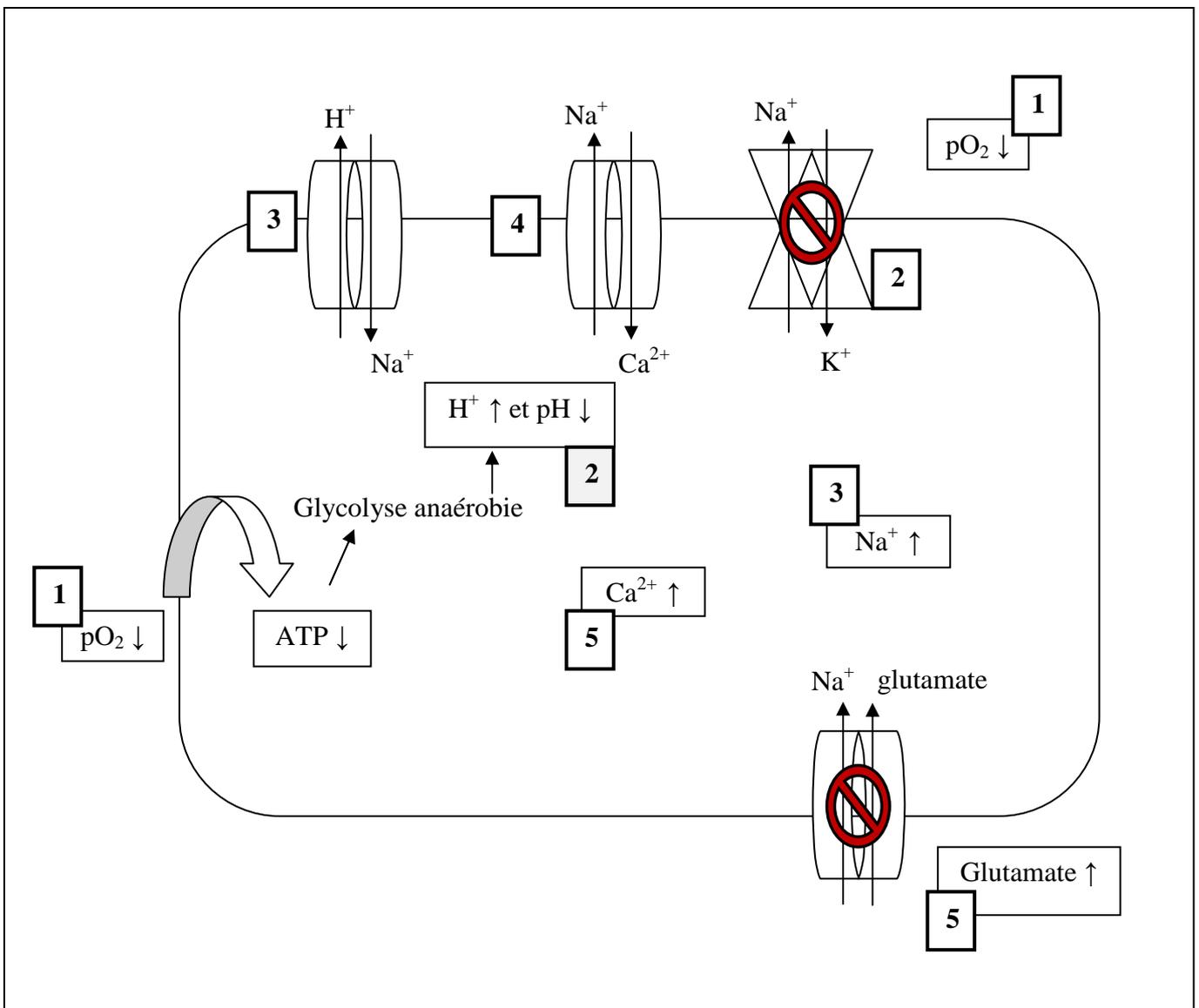
L'augmentation intracellulaire de la concentration en  $\text{Ca}^{2+}$  a plusieurs origines [67]. Dans les premières minutes d'ischémie, le  $\text{Ca}^{2+}$  entre dans les cellules via les récepteurs N-méthyl-D-aspartate. Ces récepteurs sont inactivés rapidement (probablement suite à la diminution sévère d'ATP dans la cellule). L'élévation intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  est ensuite due à l'entrée de  $\text{Na}^+$  par activation de la pompe  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . Ce phénomène est couplé à une diminution de la sortie de  $\text{Ca}^{2+}$  via la pompe  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase.

On peut ainsi distinguer trois phases de modifications des flux ioniques au cours d'un épisode ischémique [32] :

- 60-75 secondes après le début de l'ischémie : pas de modification notable de l'équilibre ionique,
- 2-3 minutes après le début de l'ischémie : augmentation progressive de la concentration extracellulaire en ions  $\text{K}^+$  et augmentation importante de la concentration intracellulaire en ions  $\text{Ca}^{2+}$  (sans diminution notable de sa concentration extracellulaire),

- Plus de 3 minutes après le début de l'ischémie : augmentation rapide et importante de la concentration extracellulaire en ions  $K^+$ , diminution simultanée des concentrations extracellulaires en ions  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$  (blocage de la pompe  $Na^+/K^+$  ATPase) et accumulation marquée de calcium dans les cellules. Ces mouvements ioniques s'accompagnent d'une entrée d'eau importante dans les cellules, responsable d'un gonflement pouvant conduire à la lyse cellulaire.

**Figure 5** : Représentation schématique des transferts ioniques, calciques et sodiques, transmembranaires survenant à l'échelle cellulaire lors d'une ischémie cérébrale. Les numéros 1 à 5 représentent l'ordre simplifié d'apparition de ces anomalies. Figure adaptée d'après [61]



## 2. Libération de neuromédiateurs

La libération de neuromédiateurs pendant la période ischémique est modifiée et peut participer aux lésions neuronales.

### a) Glutamate et aspartate

Ces deux neuromédiateurs principaux ne sont normalement pas libérés dans le milieu extracellulaire. Leur libération lors de la transmission synaptique se fait par exocytose à partir des vésicules synaptiques, nécessitant donc une consommation énergétique. Le glutamate est ensuite recapté via un co-transport  $\text{Na}^+$ /glutamate, dépendant du gradient électrochimique des ions  $\text{Na}^+$ . Lors d'une ischémie cérébrale, ce gradient connaît des modifications et diminue ou s'inverse, ce qui perturbe le fonctionnement du transporteur et libère du glutamate dans l'espace extracellulaire. Une ischémie de 10 minutes induite chez le rat provoque ainsi une élévation importante de glutamate dans le milieu extracellulaire dans la région CA1 de l'hippocampe (de 10 à 20 fois le taux basal) (d'après [32]).

Par ailleurs, la rupture de la barrière hémato-encéphalique, qui peut se produire dès les 10 premières minutes d'ischémie, est également responsable d'une augmentation de la concentration extracellulaire en glutamate.

### b) Adénosine

Lors d'une ischémie cérébrale, la libération d'adénosine, issue de la dégradation de l'ATP, est également importante. Cependant, elle n'aurait pas d'effet délétère puisqu'elle déprimerait la libération de glutamate et d'aspartate. De plus, l'adénosine limiterait l'entrée du calcium dans les neurones [32].

### c) GABA

Sa concentration est doublée pendant un épisode d'ischémie. Il présente un rôle neurotrophique [32].

### d) Glycine

Sa libération durant l'ischémie est inégale selon les régions cérébrales. Son rôle est probablement neurotoxique puisqu'elle aggraverait la toxicité du glutamate [32].

### e) Dopamine

Elle semble jouer un rôle neurotoxique plus important que le glutamate, en particulier au niveau du striatum. Pendant un épisode ischémique, sa concentration augmente 80 fois plus que celle du glutamate [32].

f) Sérotonine et histamine

Elles jouent un rôle neurotoxique sur les neurones de l'hippocampe et du striatum [32].

g) Noradrénaline

Sa concentration extracellulaire augmente dans l'hippocampe et le cortex suite à une ischémie cérébrale. Son rôle est cependant protecteur [32].

h) Acétylcholine

Elle est libérée de façon transitoire pendant l'ischémie puis au cours de la reperfusion. Dans la région CA1 de l'hippocampe, elle semble aggraver les lésions ischémiques [32].

### **3. Modifications de l'activité électrique neuronale et transmission synaptique**

a) Variations du potentiel et de la résistance membranaires

Ces modifications ont lieu dès les premières secondes d'ischémie, en respectant des phases successives d'altérations de plus en plus sévères :

- Dépolarisation précoce : elle a lieu 30 à 40 secondes après le début de l'ischémie. Elle est associée à une augmentation de l'excitabilité cellulaire et non à une variation de la résistance membranaire. Plusieurs facteurs pourraient être à l'origine de cette dépolarisation précoce (augmentation de l'activité de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , activité précoce de courants  $\text{Ca}^{2+}$ , ...) mais le principal mécanisme est le blocage de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase.
- Hyperpolarisation transitoire : elle a lieu 40 à 60 secondes après le début de l'ischémie et est associée à une baisse importante (20 à 50%) de la résistance membranaire. L'activation d'une ou plusieurs conductances potassiques serait à l'origine de cette hyperpolarisation.
- Nouvelle dépolarisation : elle a lieu 1 à 2 minutes après le début de l'ischémie. Elle est associée à une baisse (de 30%) de la résistance membranaire. Elle est observée principalement dans les cellules pyramidales de la région CA3, les cellules granulaires du gyrus dentatus et dans les motoneurones. Le caractère réversible de cette hyperpolarisation dépend de la durée de l'ischémie.
- Dépolarisation irréversible : elle a lieu quand l'épisode ischémique dure plus de 5 minutes.

- Lorsque l'épisode ischémique dure moins de 3-4 minutes et est suivi d'une reperfusion, une hyperpolarisation se développe pendant la réoxygénation.

#### *b) Inhibition rapide de la transmission synaptique*

Cette inhibition rapide est observée dans toutes les populations neuronales du système nerveux central. Elle est responsable de la disparition de l'activité électroencéphalographique et de la perte rapide de conscience associée.

L'inhibition de la transmission synaptique a pour origine le blocage pré-synaptique de la libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique.

**En résumé, la diminution de la pression partielle en oxygène fait chuter le pH cellulaire et la concentration en ATP, responsable d'un blocage de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase et de l'activation des échangeurs  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  et  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . Il s'ensuit une surcharge sodique, calcique et une acidose. La membrane cellulaire se dépolarise alors, la concentration en glutamate extracellulaire augmente. La surcharge calcique provoque l'activation de protéases (calpaïnes) et de phospholipases participant à l'apparition des lésions d'ischémie-reperfusion.**

## **B) Les conséquences de la reperfusion post-ischémique**

La réoxygénation, bien qu'essentielle et efficace pour restaurer l'apport énergétique aux cellules de l'organisme, conduit également à une cascade de réactions chimiques délétères : production de radicaux libres et désordres métaboliques. C'est le syndrome d'ischémie-reperfusion qui conduit à l'induction et à l'étendue d'une nécrose multifocale.

### **1. Conséquences sur le métabolisme cellulaire et désintégration des membranes**

#### *a) Influence sur les concentrations cellulaires en ATP et sur l'homéostasie ionique*

Lors de la reperfusion, l'ATP retrouve son niveau basal et le pH est restauré après quelques minutes. Cependant, la restauration d'un pH extracellulaire normal accélère les échanges  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  transmembranaires et aggravent par conséquent la surcharge sodique. La surcharge calcique est majorée secondairement par l'intermédiaire de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . Cela peut provoquer l'apparition de lésions irréversibles durant la phase de reperfusion.

Néanmoins, la normalisation de l'homéostasie ionique précède largement le retour à la normale de l'activité électrique et des fonctions cérébrales.

### *b) Participation du calcium aux lésions d'ischémie-reperfusion*

La mort cellulaire neuronale est déclenchée par de multiples réactions induites par l'augmentation de la concentration extracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  [32,61] :

- Activation de protéases calcium-dépendantes (calpaïnes),
- Activation de la protéine kinase C (PKC),
- Activation de la phospholipase A2 (PLA2),
- Baisse de l'activité de la calcium-calmoduline kinase II dans le cytoplasme (CaMKII),
- Activation de la calcineurine (protéine phosphatase 2B),
- Activation de certaines endonucléases,
- Libération du cytochrome C (après ouverture d'un pore de perméabilité de transition mitochondrial).

Le cytochrome C est impliqué dans l'activation des caspases, protéases activées lors de l'apoptose et dont les cibles sont notamment des éléments du cytosquelette [61].

L'activation de la protéine kinase A (PKA) par l'augmentation de la concentration d'AMPc et l'activation de la phospholipase C (PLC), intervient également dans la dégénérescence des neurones, indépendamment à l'augmentation de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$ .

### *c) Participation des radicaux libres aux lésions d'ischémie-reperfusion*

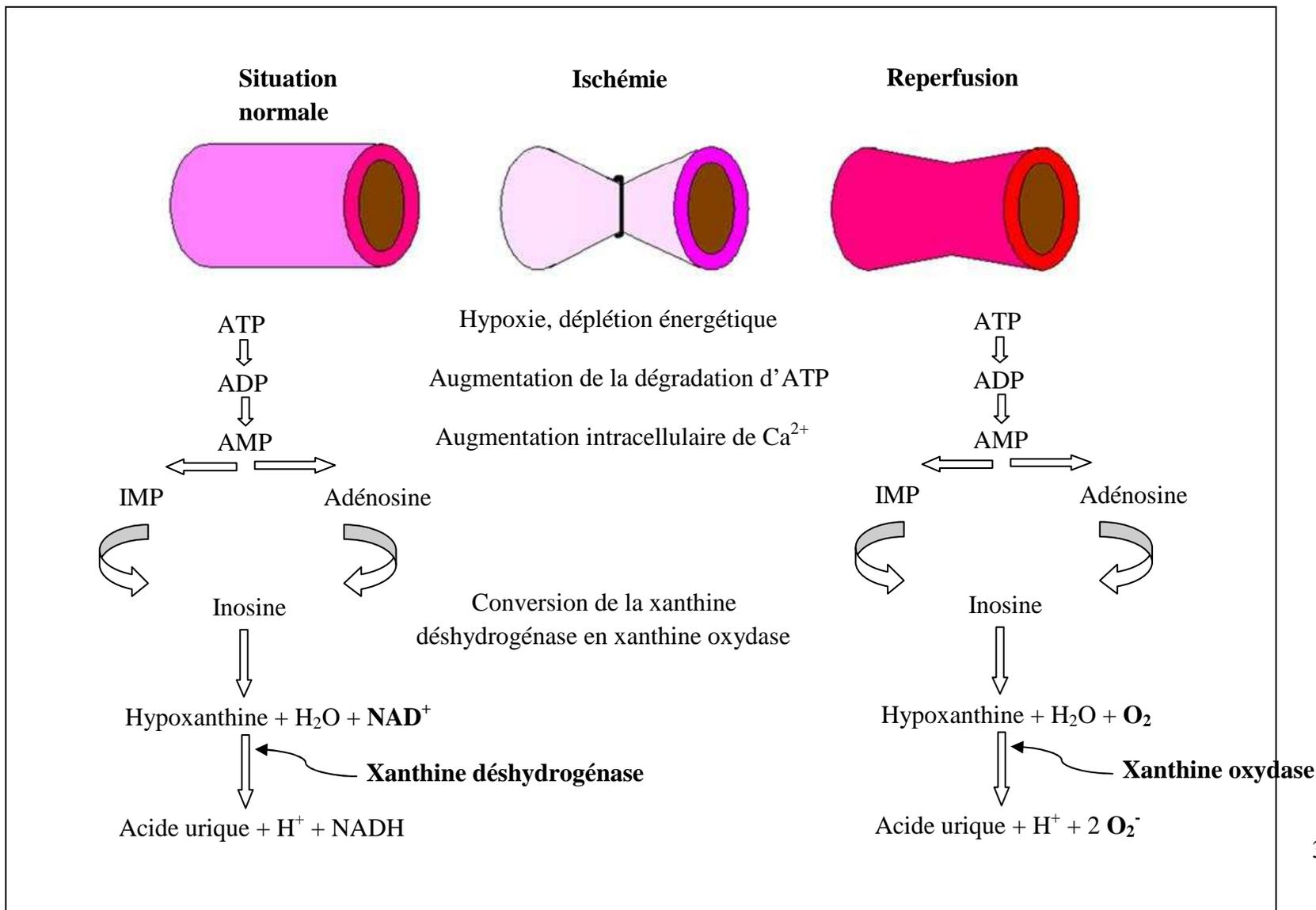
Dans des conditions adéquates d'oxygénation, l'ATP intracellulaire est dégradé en ADP puis AMP, lui-même métabolisé en inosine puis hypoxanthine. Parallèlement à la réduction de NAD en NADH, la xanthine déshydrogénase transforme l'hypoxanthine en acide urique [61,96]. Suite à un épisode ischémique, ces réactions sont perturbées. En effet, la xanthine déshydrogénase est convertie en xanthine oxydase pendant la phase d'ischémie, cette nouvelle enzyme ayant pour substrat l'oxygène. L'hypoxanthine s'accumule donc dans les tissus pendant l'ischémie. Au cours de la reperfusion, l'oxygène est réintroduit dans les tissus et la xanthine oxydase est alors capable de dégrader l'hypoxanthine en acide urique (Figure 6), générant une grande quantité d'anions superoxyde ( $\text{O}_2^-$ ) [96]. L' $\text{O}_2^-$  formé réduit l'ion ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) stocké dans les cellules gliales en ion ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Ce dernier, soluble, participe ensuite à la formation d'autres molécules partiellement réduites et puissamment oxydantes telles que le radical hydroxyl ( $\text{HO}^\bullet$ ) ou les peroxy-nitrites ( $\text{ONOO}^\bullet$ ) [102]. Ce phénomène se produit dans les 10 à 30 secondes après le début de la reperfusion et est responsable d'une réaction en chaîne produisant d'autres radicaux. La rencontre entre un radical libre et un phospholipide et/ou un acide gras engendre des produits instables de type hydroperoxyde ( $\text{ROO}^\bullet$ ) qui peuvent, à leur tour, oxyder d'autres phospholipides et acides gras, amplifiant le phénomène : c'est la phase de propagation. Au final, deux espèces radicalaires vont se rencontrer et former un composé stable de type hydroperoxyde ( $\text{ROOH}$ ) : c'est la phase de terminaison [61]. Cette peroxydation des phospholipides membranaires aboutit à la

dégradation des membranes cellulaires. L'activation de la PLC et de la PLA2 intervient également dans la dégradation précoce des phospholipides membranaires neuronaux, gliaux et vasculaires. Parallèlement, l'hydrolyse des lipides membranaires entraîne une forte production d'acide arachidonique, conduisant à la synthèse d'autres radicaux libres [32].

L'accumulation de radicaux libres dans les cellules intervient donc dans la perte d'intégrité et de perméabilité sélective des membranes cellulaires ainsi que dans les dommages de l'ADN et la dégradation de protéines structurales [96].

**Figure 6** : Représentation schématique illustrant la formation de radicaux libres oxygénés au cours de l'ischémie-reperfusion [96]

*IMP* : acide inosine-5'-monophosphorique ; *NAD* : nicotinamide adénine dinucléotide



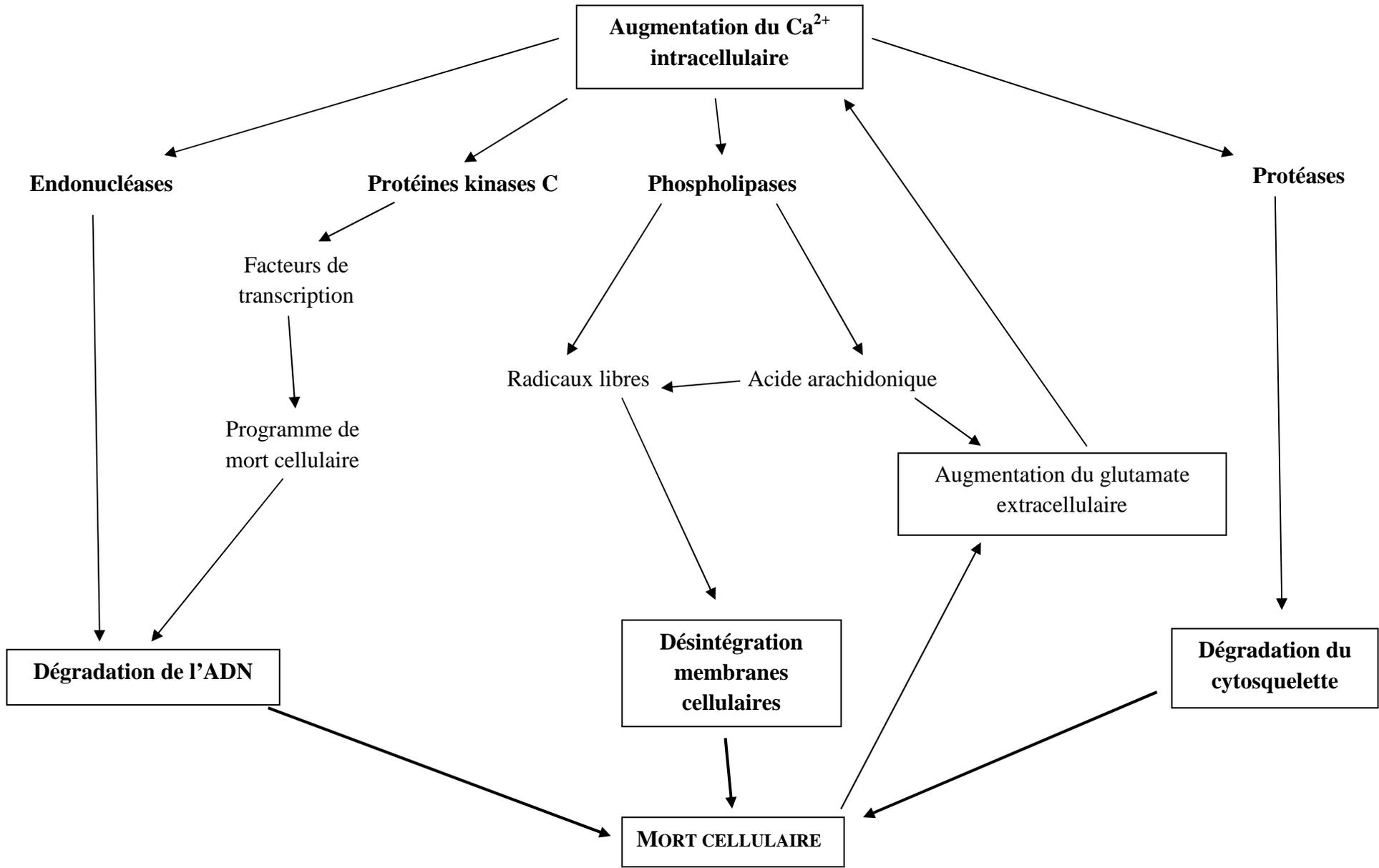
## 2. Conséquences du syndrome d'ischémie-reperfusion sur le fonctionnement cérébral

### a) La mort neuronale

#### i. Mécanisme

Comme nous l'avons vu plus haut, l'augmentation de la concentration intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  est responsable d'une dérégulation des réactions enzymatiques impliquées dans la phosphorylation, la protéolyse du cytosquelette, la production de radicaux libres et de substances à action paracrine (prostaglandines, thromboxane) (Figure 7). Parallèlement, on observe un déséquilibre de la transcription de nombreux gènes avec une activation de la transcription de gènes intervenant dans l'apoptose (protéases bax et ICE, p53, cycline D1) et inhibition de la transcription de gènes intervenant dans la réparation cellulaire (Bcl-2, neurotrophines, superoxyde dismutase).

**Figure 7 :** Représentation simplifiée de quelques mécanismes impliqués dans la mort neuronale induite par l'ischémie-reperfusion cérébrale

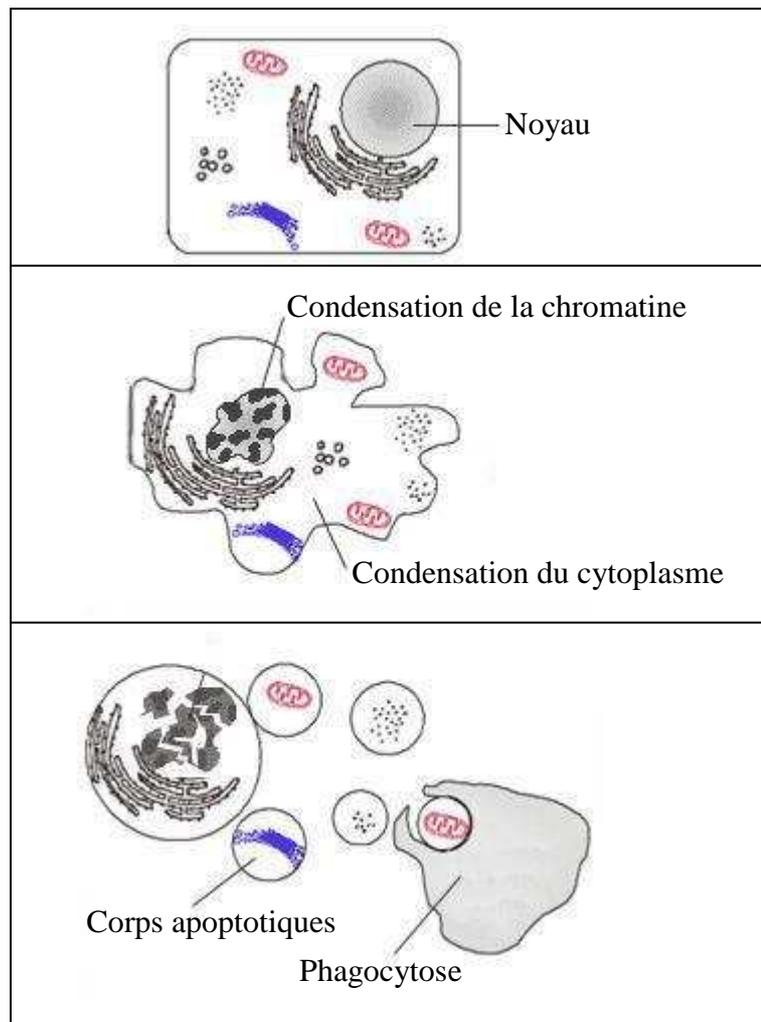


ii. Mort neuronale : apoptose ou nécrose ?

Au cours de l'ischémie, les déséquilibres des réactions enzymatiques conduisent à la mort cellulaire par apoptose ou nécrose. La contribution de chacune de ces voies à la mort neuronale reste controversée [75]. Cependant, elle semble dépendre de la population de neurones et de la durée de l'épisode ischémique. D'une manière générale et simplifiée, la cascade d'évènements menant à l'apoptose est la suivante (Figure 8) :

- Condensation cytoplasmique et rétraction cellulaire,
- Condensation de la chromatine,
- Fragmentation de l'ADN par activation d'endonucléases  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ -dépendantes,
- Apparition de corps apoptotiques,
- Phagocytose par les macrophages et lyse des corps apoptotiques.

**Figure 8 :** Le mécanisme intracellulaire de l'apoptose [103]



A l'opposé, les étapes suivantes mènent plutôt à la nécrose de la cellule [32] :

- Gonflement des organites et condensation de la chromatine,
- Destruction des membranes,
- Désintégration de la cellule.

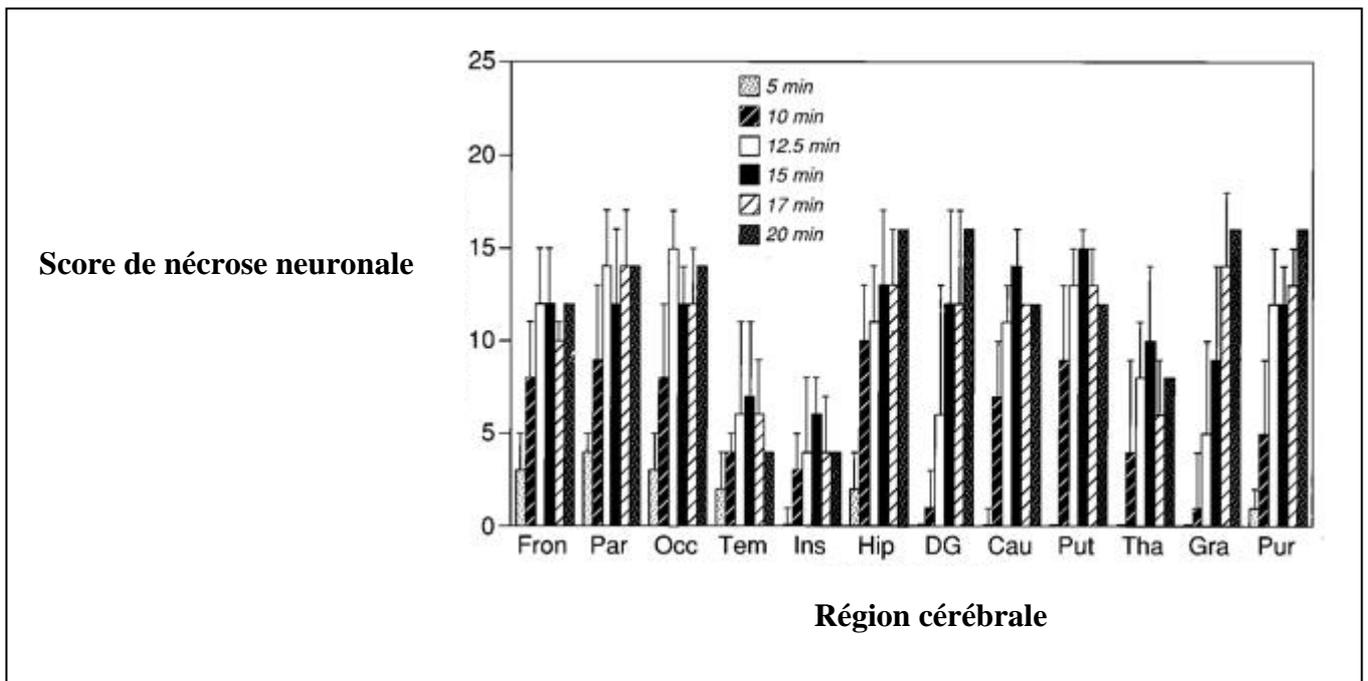
*b) Variabilité de l'importance des lésions entre les différentes régions cérébrales*

*i. Mise en évidence de la distribution des neurones nécrotiques en fonction de la durée de l'arrêt cardiaque*

L'étude de Radovsky *et al.* [81] a pu mettre en évidence la distribution des neurones nécrotiques au sein du cerveau après un épisode d'ischémie. Les neurones nécrotiques sont répartis parmi les neurones sains et leur nombre augmente avec la durée de l'ischémie dans toutes les régions cérébrales (Figure 9).

**Figure 9** : Score de nécrose neuronale dans différentes régions cérébrales après 5 à 20 minutes d'arrêt circulatoire chez le chien

*Fron = frontal, Par = pariétal ; Occ = occipital ; Tem = temporal ; Ins = insulaire ; Hip = hippocampe ; DG = gyrus dentatus ; Cau = noyau caudé ; Put = putamen ; Tha = thalamus ; Pur = neurones de Purkinje cérébelleux ; Gra = neurones granulaires cérébelleux ; score de 0 = aucun neurone ischémique visible ; score de 16 = nécrose la plus étendue. D'après [81].*



Comme l'a montré l'étude de Radovsky *et al.*, plus l'arrêt cardiaque se prolonge, plus la nécrose touche de territoires cérébraux [81] :

- Suite à un arrêt cardiaque de 5 minutes, des neurones nécrotiques sont présents parmi les neurones larges du néocortex, la région CA1 de l'hippocampe, les petits neurones dorso-latéraux du noyau caudé et du putamen et les cellules de Purkinje cérébelleuses.
- Suite à un arrêt cardiaque de 10 minutes, des neurones nécrotiques sont présents non seulement en plus grand nombre parmi les neurones larges du néocortex, la région CA1 de l'hippocampe, les petits neurones dorso-latéraux du noyau caudé et du putamen et les cellules de Purkinje cérébelleuses, mais aussi au niveau du thalamus dorso-médial.
- Suite à un arrêt cardiaque de 12,5 minutes, des neurones nécrotiques sont également présents parmi les cellules granulaires cérébelleuses et le gyrus dentatus de l'hippocampe.

*ii. Variabilité de la sensibilité des différentes régions cérébrales face à l'ischémie-reperfusion*

Au cours d'un épisode ischémique, la proportion de neurones nécrotiques varie d'une région cérébrale à l'autre (Figure 10). Ainsi, il a été montré dans un modèle expérimental d'ischémie cérébral par arrêt cardiaque que les territoires les plus sensibles chez le chien sont [81] :

- **Noyau caudé,**
- **Putamen :** les petits neurones du putamen deviennent nécrotiques après un arrêt cardiaque de courte durée. Leur nombre augmente rapidement avec la durée de l'arrêt, la plupart des plus petits neurones étant nécrotiques au bout de 15 minutes d'ischémie,
- **Néocortex :** la population sensible du néocortex représente environ 50% des neurones visibles. Les premiers neurones touchés sont situés dans le gyrus supérieur et moyen puis dans le gyrus inférieur. Une durée d'ischémie plus longue atteint ensuite les neurones du gyrus cingulaire. Parallèlement, le cortex insulaire et temporal est assez résistant aux lésions d'ischémie,
- **Hippocampe :** les neurones de la région CA1 sont pratiquement tous nécrotiques lorsque l'arrêt dépasse 10 minutes, alors que les autres zones de l'hippocampe sont épargnées même après un arrêt de 20 minutes. La nécrose post-ischémique des petits neurones de la portion hilare rostrale du gyrus dentatus se produit après un arrêt

cardiaque relativement court. Avec l'augmentation de la durée de l'ischémie, tous les neurones du gyrus rostral deviennent nécrotiques,

- **Cellules de Purkinje cérébelleuses** : la nécrose de ces neurones est rapide. Lors d'un arrêt de 17 ou 20 minutes, presque toutes les cellules de Purkinje disparaissent.

D'autres études ont montré qu'il existait d'autres régions cérébrales sensibles à l'ischémie comme le cortex enthorinal médian, les bulbes olfactifs, les noyaux latéraux du septum, la pars reticulata de la substance noire, et le thalamus (en particulier les noyaux réticulés et le noyau ventral postérieur) [32].

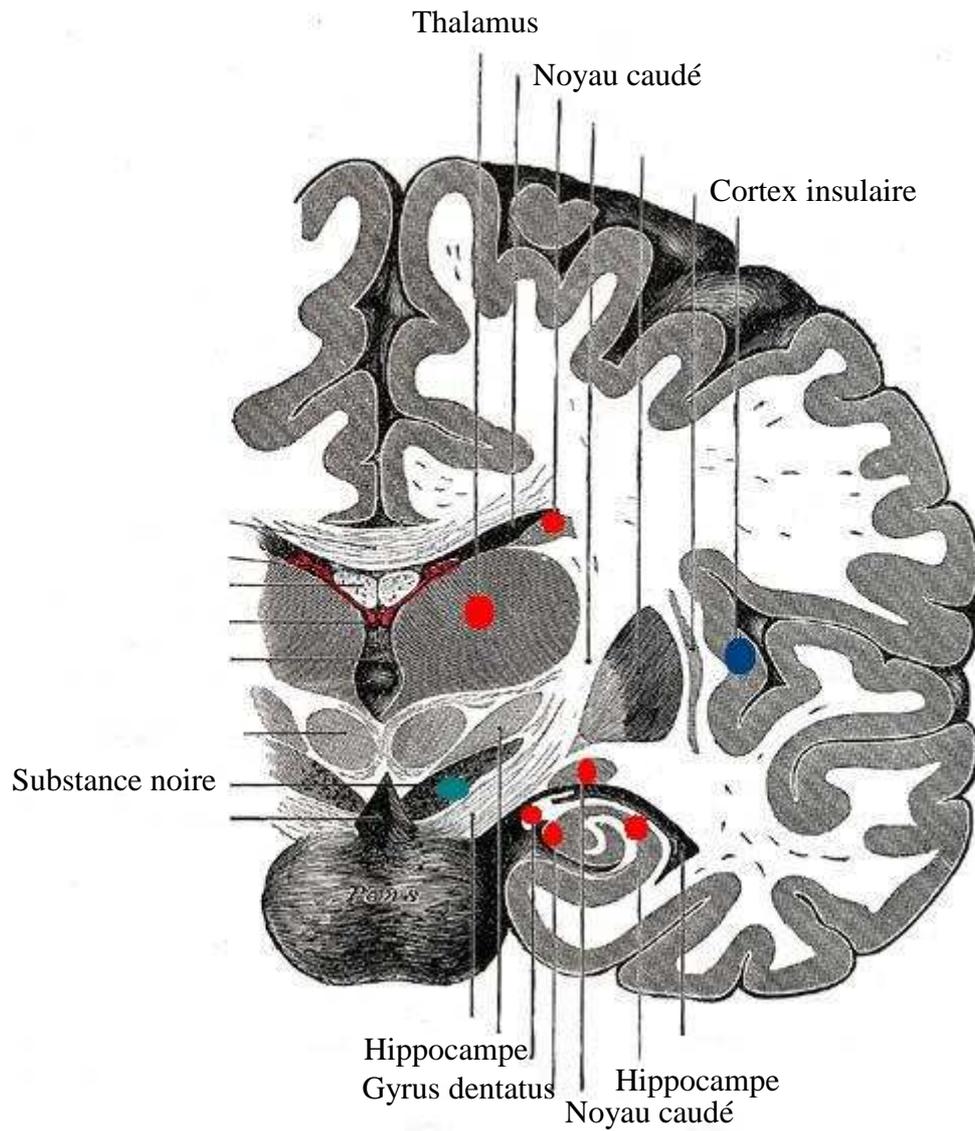
En revanche, les régions suivantes semblent très résistantes à l'ischémie, même après un arrêt cardiaque prolongé [81] :

- Substance noire,
- Mésencéphale,
- Moelle allongée,
- Pont.

Les neurones granulaires cérébelleux sont très peu affectés par des arrêts cardiaques de 10 minutes ou plus, et le nombre maximal de neurones nécrotiques (obtenu avec un arrêt cardiaque de 20 minutes) représente moins de 25% de la population. Cette population de cellules peut donc également être considérée comme résistante à l'ischémie.

**Figure 10** : Coupe transversale radiale d'un encéphale humain réalisée en avant du pont.

*En rouge : régions sensibles à l'ischémie ; en bleu : régions résistantes à l'ischémie ; en vert : régions cérébrales présentant à la fois des populations cellulaires sensibles et d'autres résistantes. D'après [105].*



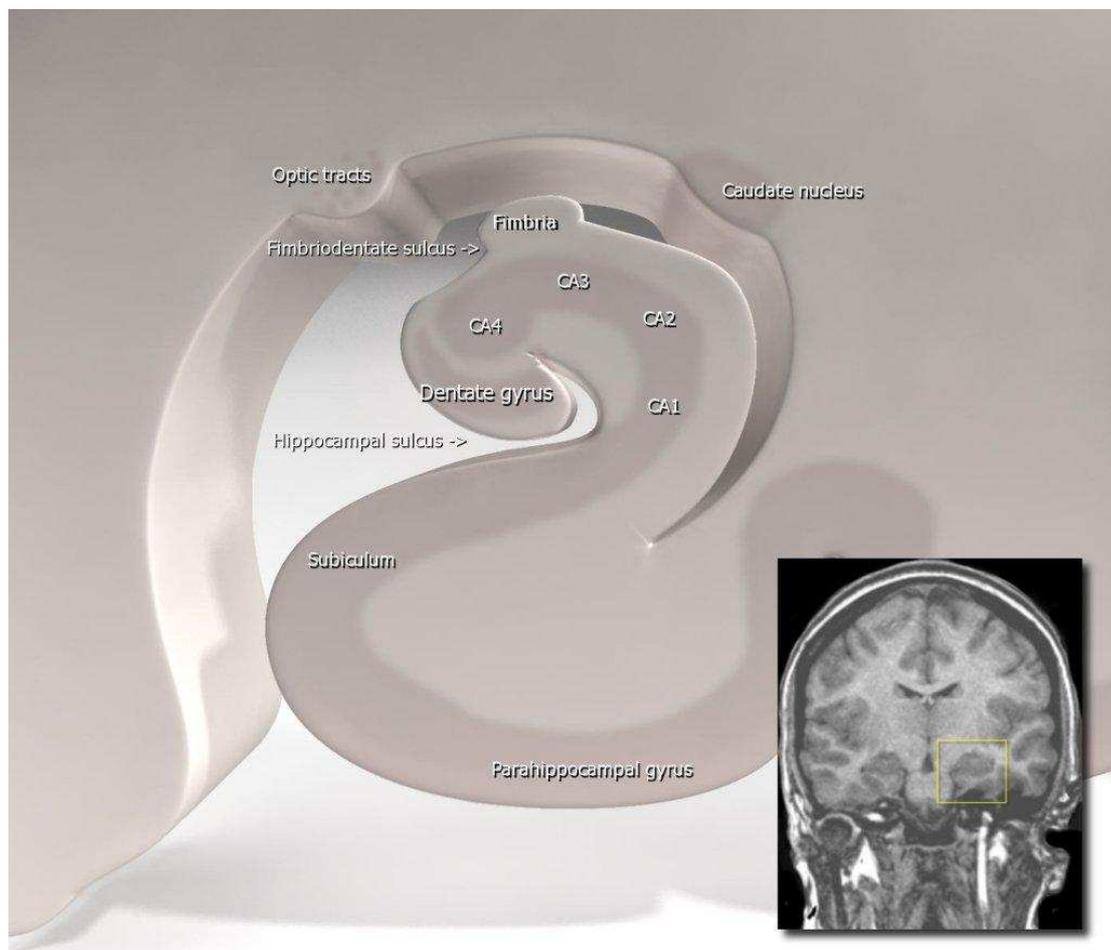
iii. *L'hippocampe : une structure particulièrement sensible à l'ischémie*

Parmi les structures les plus vulnérables à la privation d'oxygène, on trouve les structures corticales et en particulier la formation hippocampique située dans la face médiane du lobe temporal. Une des explications de l'importante sensibilité de l'hippocampe à l'ischémie est la présence d'un nombre élevé de récepteurs post-synaptiques au N-méthyl-D-aspartate, neurotransmetteur excitotoxique [16]. De plus, dans les cellules sensibles, l'ischémie inhibe les systèmes enzymatiques intervenant dans la protection ou la réparation des cellules. C'est le cas de certaines MAP kinases (Mitogen Activated Protein Kinases), inhibées par l'ischémie. A l'inverse, dans les cellules résistantes à l'ischémie, l'activité de la MAP kinase reste stimulée [32].

- Les différentes régions de l'hippocampe :

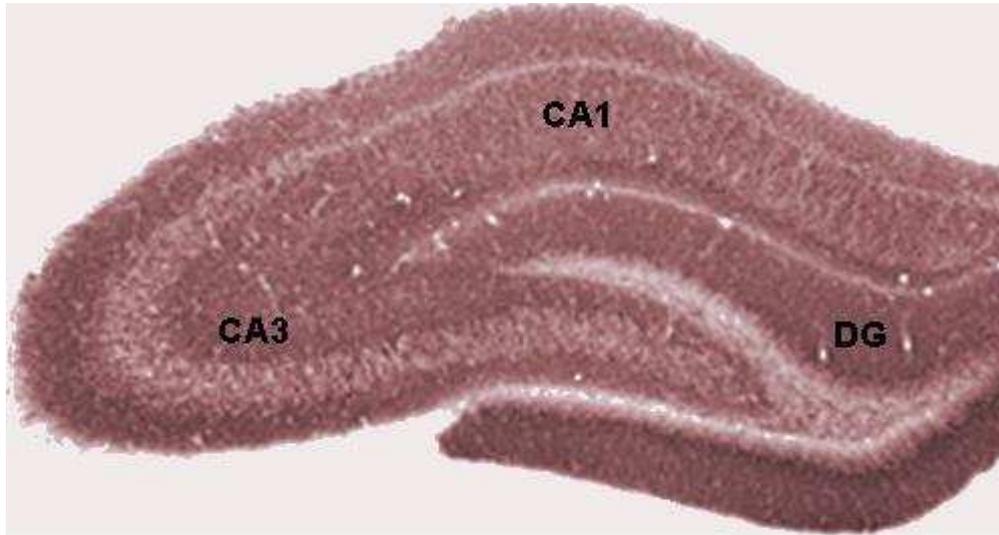
L'hippocampe est formé du gyrus dentatus (DG) et de la corne d'Ammon, elle-même subdivisée en CA1, CA2, CA3 et CA4 (corne d'Ammon 1, 2, 3 et 4) (Figures 11 et 12).

**Figure 11 :** Représentation schématique des différentes régions hippocampiques du cerveau humain. Figure adaptée d'après [104]



**Figure 12** : Coupe histologique des différentes régions de l'hippocampe du rat [104]

*DG* : gyrus dentatus ; *CA1* : corne d'Ammon 1 ; *CA2* : corne d'Ammon 2, ...



Les différentes régions de l'hippocampe sont plus ou moins sensibles à l'ischémie : de multiples études (d'après [79]) ont montré que la mort neuronale touchait en particulier les neurones situés dans la région CA1 et CA4 [102] de l'hippocampe. Les neurones situés dans la région du gyrus dentatus ou dans la région CA3 de l'hippocampe apparaissent quant à eux plus résistants.

De plus, cette sensibilité varie en fonction du type cellulaire : les cellules pyramidales de CA1 et les interneurons somatostatinerigiques du hilus dégénèrent rapidement alors que les interneurons GABAergiques, la plupart des cellules pyramidales de CA3 et les cellules granulaires du DG résistent plus facilement à l'ischémie.

- Rôle des astrocytes dans la mort neuronale :

Contrairement à ce que les scientifiques pensaient il y a encore quelques années, les cellules gliales peuvent être facilement endommagées, avant même que des lésions neuronales soient mises en évidence [79]. En effet, lorsqu'on expose des cultures d'hippocampe à des conditions acides (telles qu'au cours d'une ischémie), les prolongements astrocytaires sont fragmentés et les mitochondries altérées après seulement 15 minutes d'exposition. Ce serait en fait les astrocytes de la région CA1 de l'hippocampe qui présenteraient une sensibilité plus grande que ceux de la région DG et seraient responsables des modifications à la base de la mort neuronale sélective.

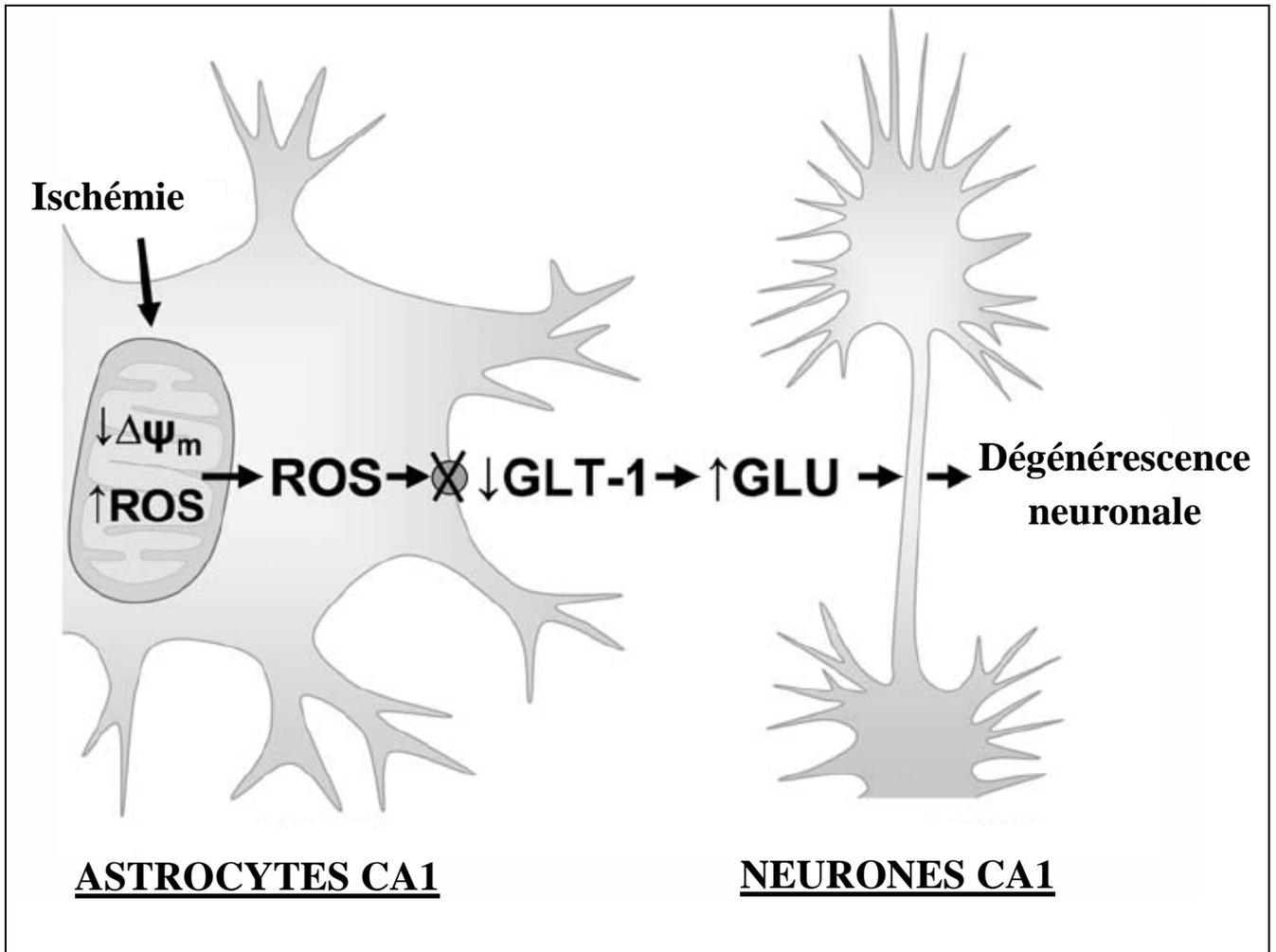
Les astrocytes sont les cellules du cerveau les plus nombreuses. Elles sont impliquées dans les transmissions synaptiques, le métabolisme, l'homéostasie ionique, la réponse inflammatoire, les défenses anti-oxydantes, l'établissement et le maintien de la barrière hémato-méningée et le support trophique des neurones. Pendant une période d'ischémie, les astrocytes ont un rôle protecteur car ils possèdent un transporteur du glutamate, le GLT-1. Ce transporteur permet la consommation du glutamate (acide aminé excitateur participant aux lésions neuronales), diminue sa concentration extracellulaire et limite ainsi les lésions des neurones voisins.

Ouyang *et al.* [79] ont travaillé sur des modèles *in vitro* (cultures de région d'hippocampe privées de glucose et d'oxygène) et *in vivo* (rats soumis à une ischémie transitoire par occlusion des carotides et hypotension systémique) pour étudier la réponse précoce des astrocytes de la région CA1 et de la région DG suite à une ischémie (Figure 13). Ils ont alors montré que :

- Dans la région CA1, la disparition du transport astrocytaire du glutamate est plus rapide que dans la région DG. Cette plus grande sensibilité dans la région CA1 est en partie intrinsèque aux astrocytes de cette région (en effet, cette sensibilité est toujours présente, même dans des cultures sans neurones).
- Ces modifications précoces sont fonctionnelles (diminution de la consommation de glutamate de plus de 40% après 2 heures d'ischémie et 2 heures de reperfusion) et ne sont pas associées à la mort des astrocytes dans la région CA1. En effet, d'autres marqueurs d'activité des astrocytes comme le transporteur glutamate/aspartate, GLAST, montrent que ces cellules restent viables.
- Une augmentation précoce de la production des radicaux libres oxygénés (ROS) est observée dans les mitochondries de la région CA1 et peut en partie expliquer la perte de la fonction du GLT-1.
- La perte du GLT-1 est un mécanisme pouvant expliquer les lésions neuronales dans la région CA1. En effet, une surexpression du GLT-1 dans les astrocytes diminue la mort neuronale, *in vitro* et *in vivo*.

**Figure 13** : Représentation schématique du rôle des astrocytes dans la mort neuronale [79]

*ROS* : reactive oxygen species ou radicaux libres oxygénés ; *GLT-1* : transporteur du glutamate ; *glu* : glutamate ;  $\Delta\Psi_m$  : potentiel de membrane mitochondrial



Suite à une ischémie cérébrale, la dysfonction de recapture du glutamate entraîne donc une augmentation du glutamate extracellulaire et secondairement une dégénérescence des neurones localisés dans la région CA1. Cela peut intervenir dans les 24 heures suivant la période ischémique et la reprise de la circulation cérébrale.

c) Manifestations des lésions cérébrales suite à un arrêt cardiorespiratoire et une reperfusion cérébrale

i. *Modifications fonctionnelles neurologiques*

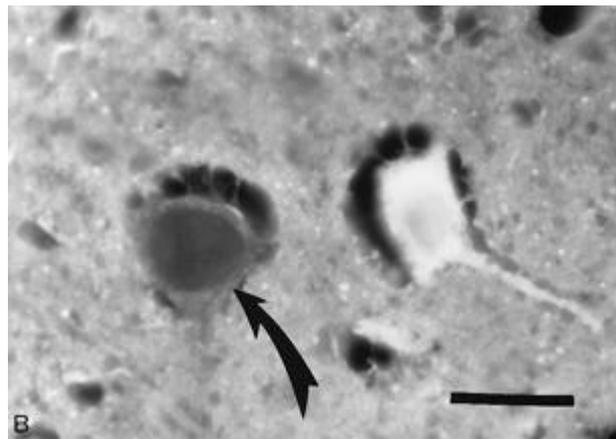
Les manifestations fonctionnelles des lésions cérébrales suivant un arrêt cardiaque sont les suivantes : coma, crises, myoclonie, degrés variés de déficits cognitifs (allant d'une perte de mémoire à un état végétatif permanent) et mort cérébrale. Parmi elles, le coma et les déficits de l'éveil et de la conscience sont une présentation commune des lésions cérébrales se produisant après un arrêt cardiaque. Le coma représente un déficit extensif des aires responsables de l'éveil (formation réticulée ascendante, pont, mésencéphale, diencéphale et cortex) et de la conscience (structures corticales et sous-corticales bilatérales) [75]. La gravité des déficits neurologiques peut être gradée grâce au score de Glasgow (Tableau 5).

ii. *Modifications microscopiques*

Excepté dans le thalamus, dans le gyrus dentatus, pour les cellules de Purkinje et les neurones granulaires cérébelleux où ils restent arrondis, les neurones nécrotiques apparaissent généralement plus petits, présentent un cytoplasme triangulaire et un noyau pycnotique (Figure 14).

**Figure 14** : Observation microscopique de neurones nécrotiques dans le cortex pariétal [81]

*NB : La flèche indique un neurone non affecté alors que le neurone voisin est nécrotique.*



iii. *Corrélation de la sévérité des troubles neurologiques au nombre de neurones nécrotiques*

La sévérité de l'étendue des neurones nécrotiques n'est pas toujours corrélée au déficit neurologique. La corrélation entre la prévalence régionale de neurones nécrotiques et les scores de déficit neurologique clinique a été évaluée par Radovsky *et al.* chez des rats [81]. Les auteurs ont montré qu'il existait une très bonne corrélation entre ces paramètres dans le noyau caudé. En revanche, la corrélation était mauvaise pour le gyrus dentatus. La nécrose neuronale dans le gyrus dentatus rostral a donc des conséquences fonctionnelles limitées.

### **3. Conséquences de l'ischémie-reperfusion sur le fonctionnement du myocarde**

Après un arrêt cardiaque, la dysfonction myocardique contribue fortement à la mortalité précoce. De multiples études, précliniques et cliniques [62], indiquent pourtant que ce phénomène peut être en partie réversible avec une prise en charge appropriée.

Immédiatement après la reprise de la circulation, la fréquence cardiaque et la pression sanguine sont extrêmement variables. Des valeurs normales ou élevées de ces paramètres au début de la reperfusion peuvent être la cause d'une augmentation des concentrations locales et circulantes en catécholamines et de l'administration éventuelle d'adrénaline au cours de la réanimation. Dans des études menées sur le porc, la fraction d'éjection diminuait de 55 à 20% et la pression du ventricule gauche télédiastolique augmentait de 8 à 20 mm Hg dans les 30 minutes suivant la reprise de la circulation [75]. Cette instabilité hémodynamique se produit en général quelques heures après la survenue de l'arrêt cardiaque et après la réanimation précoce [62]. La sensibilité du myocarde à des molécules inotropes est bien documentée dans ce contexte dans les études animales. Chez les porcs, des perfusions de dobutamine (5-10 µg/kg/min IV) améliore le fonctionnement systolique (fraction d'éjection du ventricule gauche) et diastolique (relaxation isovolumique du ventricule gauche).

Le dysfonctionnement myocardique global est transitoire et peut disparaître totalement. Dans un modèle porcin ne présentant aucun antécédent coronarien ou affection du ventricule gauche, la durée nécessaire à la normalisation des paramètres hémodynamiques était comprise entre 24 et 48 heures (d'après [75]). La valeur de l'index cardiaque a par ailleurs atteint son nadir au bout de 8 heures après la réanimation, s'améliorant en 24 heures et retournant à la normale en 72 heures chez des patients survivant d'un arrêt cardiaque extrahospitalier [62].

### **4. Les manifestations systémiques suite à l'ischémie-reperfusion**

Lors d'un épisode d'ischémie, un métabolisme anaérobie se met en place et entraîne une acidose métabolique [89]. En réponse à l'hypotension, les systèmes compensateurs vasoconstricteurs de l'organisme sont activés mais s'avèrent rapidement insuffisants :

l'acidose et l'hypoxémie persistantes conduisent à une vasodilatation généralisée et éventuellement à la mort de l'animal.

L'arrêt cardiaque représente le stade le plus sévère de l'état de choc, durant lequel l'apport d'oxygène et de substrats métaboliques est soudainement interrompu. La réanimation cardiopulmonaire reverse seulement partiellement ce processus, le débit cardiaque et l'apport d'oxygène systémique restant diminués durant quelques heures [75]. Durant la réanimation, une augmentation compensatrice de l'extraction systémique d'oxygène a lieu, conduisant à une diminution importante de la saturation sanguine en oxygène. Un apport tissulaire inadéquat en oxygène peut ainsi persister même après la recirculation à cause de l'affection myocardique, de l'instabilité hémodynamique et de la défaillance microcirculatoire.

L'ischémie-reperfusion globale après un arrêt cardiaque est par ailleurs responsable d'une activation immunitaire et inflammatoire généralisées ainsi que d'une activation de la coagulation. L'activation de ces voies augmente le risque de défaillances organiques et d'infections [22]. Dans les 3 heures suivant l'arrêt cardiaque, les concentrations plasmatiques de diverses cytokines, de récepteurs solubles et d'endotoxines peuvent ainsi augmenter [4]. De plus, le manque de sensibilité des leucocytes circulants a été étudié chez des patients présentant des infections. Cette tolérance après un arrêt cardiaque peut protéger contre un processus pro-inflammatoire mais peut induire également une immunosuppression avec un risque élevé d'infections nosocomiales [4].

L'activation de la coagulation sanguine sans activation adéquate de la fibrinolyse endogène est un mécanisme physiopathologique important pouvant contribuer aux désordres circulatoires pendant la reperfusion [5]. Les facteurs anticoagulants tels que l'antithrombine, la protéine S et la protéine C diminuent alors que la protéine C activée endogène augmente de façon transitoire juste après la réanimation [5]. Une stimulation endothéliale précoce et une production de thrombine peut également être responsable d'une augmentation très importante de l'activation de la protéine C, rapidement suivie d'une phase de dysfonctionnement endothélial pendant laquelle l'endothélium est incapable de synthétiser une quantité adéquate de protéine C activée.

L'ischémie-reperfusion affecte également la fonction surrénalienne. Bien qu'une augmentation de la concentration plasmatique de cortisol a lieu chez la plupart des patients victimes d'arrêts cardiaques extrahospitalier, une insuffisance surrénalienne relative, définie comme un déficit à répondre à la corticotrophine est fréquente [47]. De plus, les concentrations basales en cortisol mesurées 6 à 36 heures après le début de l'arrêt sont plus basses chez les patients qui décèdent d'un choc réfractaire précoce (27 µg/dL en moyenne) que chez les patients qui décèdent plus tard d'un déficit neurologique (52 µg/dL en moyenne) [47].

Enfin, le déficit d'apport en oxygène aux différents tissus peut engendrer des défaillances multiorganiques, incluant le foie et les reins. Les manifestations cliniques de la réponse

systemique face à l'ischémie-reperfusion sont donc : la diminution du volume intravasculaire, un déficit de vasorégulation, un manque d'apport et d'utilisation d'oxygène et une sensibilité plus importante aux infections. Dans la plupart des cas, ces affections sont sensibles aux traitements mis en place et réversibles.

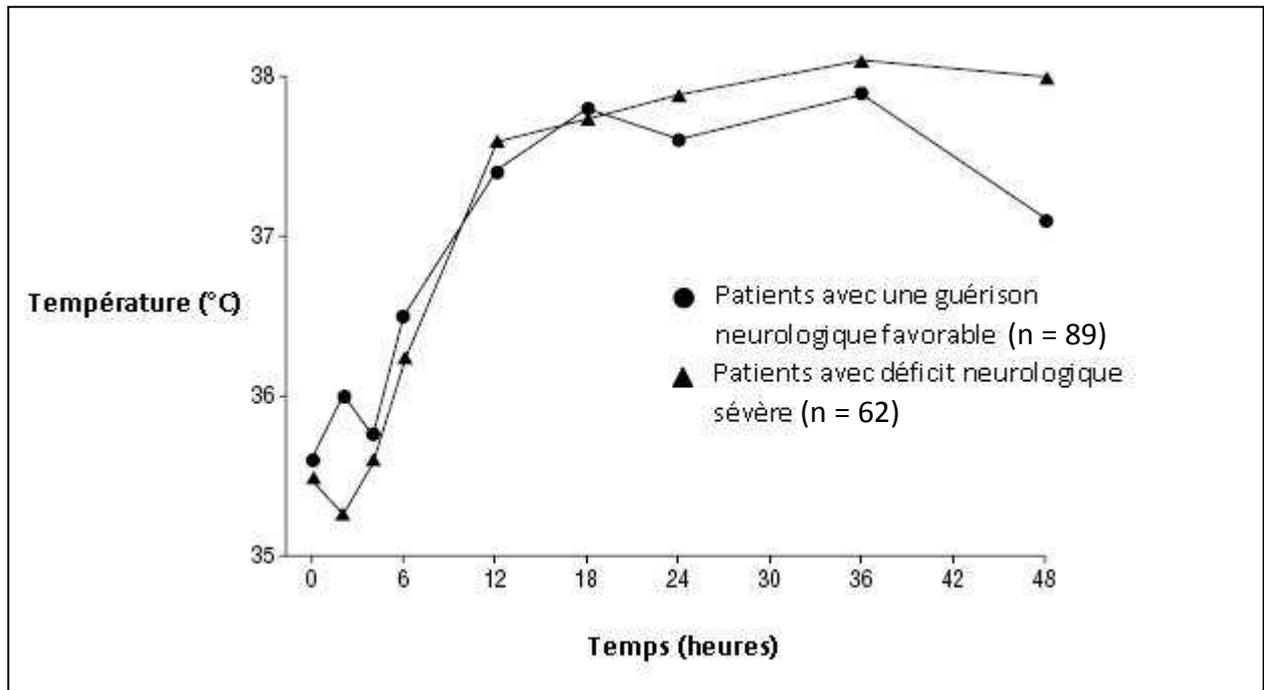
### **C) Influence de la température sur les lésions ischémiques cérébrales**

Une élévation de la température cérébrale pendant ou après un arrêt cardiaque peut aggraver les lésions résultantes. Une étude portant sur des modèles de mammifères a en effet mis en évidence qu'une hyperthermie, même légère (au-dessus de 2°C de la température normale), augmentait significativement les lésions neuronales ischémiques (d'après [114]).

#### **1. Mise en évidence de l'influence de l'hyperthermie sur l'aggravation des lésions neurologiques**

Zeiner *et al.* [114] ont évalué l'influence de la température corporelle sur le statut neurologique après une réanimation cardiopulmonaire chez des patients victimes d'un arrêt cardiaque. La réanimation était réalisée selon le protocole standard mais aucun moyen ne fut utilisé pour abaisser la température corporelle des patients. La température était enregistrée à l'arrivée au service des urgences (à l'aide d'un thermomètre tympanique infrarouge) et après 2, 4, 6, 12, 18, 24 et 48 heures (à l'aide d'un thermomètre placé dans l'artère pulmonaire). La température la plus basse dans les 4 premières heures et la température la plus élevée durant les 48 premières heures après reprise de la circulation spontanée ont été enregistrées et corrélées au meilleur score neurologique dans les 6 mois suivants. Dans ce délai, 49% des patients présentaient une guérison neurologique fonctionnelle favorable et 57% survivèrent. Chez les patients qui retrouvèrent un bon statut neurologique, la température la plus basse enregistrée pendant les 4 premières heures était significativement plus élevée que chez les autres patients (avec un déficit neurologique) : 35,8°C versus 35,2°C. En revanche, la température la plus élevée pendant les 48 premières heures était plus basse que chez les patients présentant un mauvais score neurologique : 37,7°C versus 38,3°C. De plus, dans le groupe sans déficit neurologique sévère, la température s'est élevée après 4 heures de circulation spontanée mais a atteint un plateau au bout de 12 heures et a diminué au bout de 36 heures. Parallèlement, chez les patients présentant un déficit neurologique important, la température a augmenté et n'a atteint un plateau seulement qu'à partir de 48 heures. En comparant les aires sous la courbe pour une température supérieure à 37°C, cette valeur est plus faible pour les patients avec une bonne guérison neurologique (Figure 15).

**Figure 15 :** Courbes de température durant les 48 premières heures après la réanimation chez des patients présentant ou non des lésions neurologiques. (D'après [114]).



Pour chaque degré au-dessus d'une température de 37°C, le risque de déficit neurologique sévère, de coma ou d'un état végétatif persistant augmente, avec un odds ratio de 2,26.

## 2. Les causes de l'hyperthermie après la réanimation cardiopulmonaire

L'apparition d'une hyperthermie après une réanimation cardiopulmonaire peut être liée à une infection. L'ischémie globale se produisant après un arrêt cardiaque conduit à une ischémie intestinale, elle-même responsable de la translocation possible de bactéries et de toxines. L'infection peut également être liée à l'aspiration pulmonaire due à l'état comateux. Une étude a en effet montré que 39% des patients présentaient plus de deux cultures sanguines positives dans les 12 heures suivant la réanimation cardiopulmonaire [114]. L'élévation de la température peut également résulter d'un dysfonctionnement de la thermorégulation après un arrêt cardiaque en cas d'étendue des lésions post-ischémiques du système nerveux central.

## 3. Mécanismes d'action de l'hyperthermie

Les mécanismes par lesquels l'hyperthermie peut influencer et aggraver les lésions d'ischémie cérébrale ont été étudiés sur des modèles animaux. Le mécanisme cellulaire

semble être non spécifique mais implique les réactions-clés intervenant dans la résistance des neurones face aux dommages ischémiques. L'élévation de la température corporelle est ainsi responsable d'une [1] :

- Diminution de la concentration d'ATP,
- Augmentation des concentrations en glycine et en glutamate,
- Augmentation de la production de radicaux libres oxygénés : concentration multipliée par 2 ou 3 suite à une ischémie dans des conditions normothermes et par 4 ou 5 dans des conditions d'hyperthermie (d'après [114]),
- Dépolarisation membranaire anormale,
- Rupture de la barrière hémato-méningée,
- Rupture des éléments du cytosquelette.

De plus, l'hyperthermie augmente fortement l'activation des calpaïnes et la protéolyse du cytosquelette dans les neurones pyramidaux corticaux.

En conclusion, l'hyperthermie après une réanimation d'arrêt cardiaque aggrave les lésions ischémiques. Il semble donc prudent de contrôler rigoureusement la température de chaque patient réanimé. Une température élevée doit être traitée rapidement, la température ne devant pas excéder les valeurs normales pendant une longue durée. Par ailleurs, et comme cela sera détaillé plus loin, il est maintenant bien montré qu'une hypothermie modérée est même bénéfique au cours d'un arrêt cardiaque. L'induction d'une telle hypothermie est actuellement recommandée en médecine humaine dans la prise en charge des patients réanimés d'un arrêt cardiaque.

**L'ischémie tissulaire ainsi que la reperfusion post-ischémique sont responsables d'une cascade de réactions aboutissant à la mort de multiples cellules, en particulier des neurones, très sensibles à la privation en oxygène et en métabolites énergétiques. Cette dégénérescence neuronale peut conduire à des déficits neurologiques parfois irréversibles. Ainsi, plus un arrêt cardiorespiratoire est pris en charge rapidement, meilleures sont les chances de récupération de l'animal.**

### **III. CONDUITE A TENIR FACE A UN ARRET CARDIORESPIRATOIRE**

Lors de toute situation à risque (anesthésie ou hospitalisation pour une affection sévère), le praticien vétérinaire doit fournir au propriétaire l'ensemble des informations relatives à l'état clinique de son animal (âge de l'animal, risques, nature des éventuelles affections concomitantes, ...); celui-ci décide alors s'il souhaite qu'une procédure de réanimation soit mise en place en cas d'ACR. Si cet accord n'a pas été obtenu au préalable, la réanimation doit être débutée le plus rapidement possible et le propriétaire contacté. Il décidera alors à ce moment s'il veut poursuivre ou interrompre la procédure de réanimation.

#### **A) But de la réanimation cardiopulmonaire**

La réanimation cardiopulmonaire (RCP) a pour objectifs [35] :

- de maintenir une oxygénation et un débit sanguin adéquats des tissus,
- de restaurer rapidement une activité cardiaque spontanée et efficace,
- de protéger les fonctions cardiovasculaire et neurologique après la réanimation pour améliorer les chances de survie et la récupération neurologique à plus long terme.

#### **B) Le matériel et le personnel nécessaires**

##### **1. Le chariot de réanimation**

Pour optimiser les chances de réussite d'une RCP, tout le matériel nécessaire (source d'O<sub>2</sub>, dispositifs de monitoring, médicaments *ad hoc*, ...) doit se trouver dans un seul lieu et être correctement rangé, répertorié et facilement accessible. Une méthode judicieuse consiste à utiliser un chariot (Figure 16) dans lequel se trouve seulement le matériel de réanimation :

- laryngoscope,
- sondes trachéales de différents diamètres (de 2 à 15 mm),
- source d'O<sub>2</sub> et respirateur,
- stéthoscope,
- ECG,
- aiguilles (18 à 25 G), seringues (de 2, 5, 10 et 20 ml),
- cathéters (18 à 22 G), sparadrap,
- tubulures de perfusion (micro- et macroperfuseur) et poches de fluides (NaCl 0,9% ou Ringer lactate, hydroxyéthylamidons),
- principes actifs nécessaires lors de la réanimation (adrénaline, lidocaïne, atropine, bicarbonate de sodium, mannitol, furosémide),
- défibrillateur électrique,
- équipement chirurgical (pour massage cardiaque interne et trachéotomie).

**Figure 16** : Chariot de réanimation du service des urgences de l'ENVA



Il est important de réaliser régulièrement l'inventaire de ce chariot. Un protocole standard de RCP incluant les posologies de chaque molécule susceptible d'être utilisée peut être affiché dans la salle prévue pour la RCP. Ces actions logistiques permettent de gagner du temps pendant la réanimation et d'optimiser les chances de survie de l'animal.

## **2. L'équipe de réanimation**

L'équipe de réanimation doit être composée de plusieurs personnes spécifiquement formées à la RCP. D'après Souplet [89], une étude réalisée en 1988 chez les carnivores domestiques a montré que le taux de réussite d'une RCP réalisée par une seule personne avoisinait les 0%.

Dans une équipe de réanimation optimale, cinq personnes devraient se répartir les tâches de la façon suivante [69] :

- intubation et ventilation,
- massage cardiaque,
- défibrillation, mise en place d'une voie d'administration intraveineuse, instauration de la fluidothérapie et administration des différents principes actifs,

- monitoring cardiopulmonaire, vérification de l'efficacité de la réanimation,
- transcription.

Dans le milieu vétérinaire, il est difficile de constituer une équipe médicale avec un tel effectif. Ainsi, une équipe de 3 personnes permet déjà une réanimation de bonne qualité [89] avec la répartition suivante des rôles :

- intubation et ventilation,
- massage cardiaque,
- défibrillation, mise en place d'une voie d'administration intraveineuse, instauration de la fluidothérapie et du monitoring cardiopulmonaire, administration des différents principes actifs et vérification de l'efficacité de la réanimation.

Une formation et un entraînement régulier du personnel de réanimation constitue également un outil déterminant de la réussite de la RCP. Cet entraînement peut être réalisé sur des animaux euthanasiés ou des mannequins et permet à chaque personne de connaître son rôle et les gestes précis qu'il aura à effectuer. D'après une étude de Schwid réalisée en médecine humaine (d'après [89]), plus le personnel est entraîné, meilleur sera le déroulement de la RCP et donc les chances de survie du patient. Ainsi, lorsque le dernier entraînement date de moins de 6 mois, 71% des médecins exécutent correctement la RCP ; en revanche, lorsqu'il remonte à plus de 2 ans, aucun médecin n'effectue correctement la RCP selon les protocoles standards. Idéalement, l'équipe devrait s'entraîner toutes les 12 semaines.

### **C) Les différentes étapes de la réanimation cardiopulmonaire**

Contrairement à la réanimation chez l'homme, aucune recommandation internationale ne dicte la conduite à tenir lors d'un ACR chez un animal domestique. Les mesures appliquées dérivent des protocoles utilisés en médecine humaine ou se basent sur des expériences cliniques anecdotiques. Il existe donc des variations plus ou moins importantes des techniques de RCP chez l'animal, surtout pour la RCP de base. Les dernières modifications apportées par l'American Heart Association quant au protocole standard de RCP chez l'homme ont été publiées en décembre 2005. La majorité de ces recommandations ont été proposées à partir d'études cliniques chez l'homme, elles-mêmes inspirées d'études expérimentales sur des modèles animaux. Ces dernières études peuvent donc servir de sources précieuses pour déterminer les soins optimaux à apporter en cas d'ACR chez les carnivores domestiques [80].

Il est courant de diviser la RCP en 3 phases successives :

- Réanimation cardiopulmonaire de base : suppléance des fonctions vitales,
- Réanimation cardiopulmonaire avancée : soutien des fonctions vitales,
- Réanimation cardiopulmonaire prolongée : soins intensifs, soutien de la fonction cérébrale.

## 1. La réanimation cardio-pulmonaire de base : suppléance des fonctions vitales

La RCP de base a pour objectif de maintenir la perfusion et l'oxygénation des organes vitaux. Cela comprend la ventilation artificielle ainsi que le soutien de la circulation si nécessaire. Elle doit être mise en place le plus rapidement possible après le diagnostic d'ACR, la perméabilité des voies aériennes et la ventilation artificielle devant être mises en place avant le soutien de la fonction circulatoire chez les animaux. En effet, les arrêts d'origine respiratoire ou vagale ne sont pas rares chez les animaux et ces deux situations répondent souvent à l'association d'une ventilation assistée et d'un traitement médical, sans compressions thoraciques. De plus, les arrêts cardiaques chez les animaux ne sont pas souvent primitivement d'origine cardiaque. Etant donné que l'hypoxémie et l'hypercapnie diminuent les chances de réussite d'une RCP, une ventilation précoce est donc plus appropriée en médecine vétérinaire [30].

Pour décrire les différentes étapes, il existe un acronyme : ABC (A pour airway, B pour beathing, C pour circulatory).

### a) Perméabilité des voies aériennes (airway = A)

Au début d'une RCP, il convient en tout premier lieu de dégager les voies respiratoires d'éventuelles sécrétions puis d'intuber l'animal à l'aide d'une sonde trachéale de diamètre adapté. La ventilation ultérieure sera en effet plus efficace via une sonde trachéale que via un masque ou une cage à oxygène. Pour faciliter l'intubation, l'usage d'un spray de xylocaïne et d'un laryngoscope sont recommandés. Durant la procédure, il faut éviter au maximum la stimulation vagale (stimulation excessive de l'épiglotte). Si du liquide d'œdème pulmonaire vient encombrer la lumière de la sonde, on peut pencher la tête de l'animal vers le sol et on aspire le liquide pour libérer les voies respiratoires [35]. La position effective de la sonde dans la trachée doit ensuite être vérifiée (test avec une touffe de poils, pression sur la cavité thoracique, aspiration d'air dans une seringue, ...).

Lorsque la pose de la sonde n'est pas possible (obstruction laryngée ou spasme), une trachéotomie peut également être envisagée en urgence.

### b) Assistance respiratoire en pression positive (breathing = B)

La ventilation de l'animal est en général réalisée avec de l'oxygène pur apporté par l'intermédiaire d'un circuit anesthésique ou d'un Ambu-bag® connecté à une source d'oxygène (Figure 17). En premier lieu, on réalise deux insufflations de deux secondes chacune [80]. Si l'animal reprend une respiration spontanée, un ECG et une surveillance accrus sont réalisés. Si l'animal ne respire toujours pas spontanément, l'assistance de la fonction respiratoire doit être poursuivie.

**Figure 17** : Photographie d'un Ambu-bag® utilisé pour la ventilation mécanique artificielle



Au cours de la ventilation mécanique artificielle, le débit recommandé est de 150 à 200 mL/kg/min. Chez un animal en situation d'arrêt respiratoire, l'entrée d'air dans les poumons est due à l'augmentation de la pression au sein des voies aériennes et non pas à la diminution de la pression dans les poumons. Une augmentation de pression doit donc être obtenue par compressions régulières du ballon du circuit anesthésique. L'inspiration est donc active alors que l'expiration est passive grâce à l'élasticité et la compliance du système cage thoracique/poumons [68].

La fréquence recommandée de ventilation est de 10-12 insufflations par minute [80], avec une ventilation plus lente pour les chiens de plus de 15 kg [83] et plus rapide pour ceux de moins de 15 kg et les chats. Le pourcentage de temps dédié respectivement pour l'inspiration et l'expiration est classiquement compris entre 50:50 et 30:70. D'après les recommandations chez l'homme publiées par l'American Heart Association en 2005, il faut éviter d'effectuer une ventilation excessive, responsable d'une diminution de la pression de perfusion coronarienne, de la précharge cardiaque, du débit cardiaque et d'une augmentation de la pression intrathoracique. Le taux de réussite de la RCP est alors réduit. Chez les animaux avec une hypoxie préexistante ou une affection pulmonaire sévère, une fréquence de ventilation de 12-15 insufflations par minute est considéré comme bénéfique [80].

Enfin, le volume tidal recommandé (volume inspiré ou expiré par respiration) est de 15 mL/kg avec une pression maximale d'insufflation de 20 cm H<sub>2</sub>O, mesurable à l'aide du manomètre [59]. Une ventilation trop agressive avec une pression d'insufflation trop élevée peut engendrer un pneumothorax [83]. Certains ballons possèdent actuellement une valve de sécurité permettant de bloquer le système au-delà d'une certaine pression : c'est le cas de certains Ambu-bags®.

Durant la phase d'assistance respiratoire, l'observation des mouvements thoraciques ainsi que l'auscultation pulmonaire sont indispensables pour vérifier l'efficacité de la ventilation.

### **Résumé des recommandations concernant la ventilation artificielle lors de RCP chez le chien et le chat :**

- **Intubation trachéale si possible**
- **100 % d'oxygène**
- **Débit : 150-200 mL/kg/min**
- **Fréquence de ventilation : 10-12/min**
- **Pression maximale d'insufflation : 20 cm H<sub>2</sub>O**

#### *c) Massage cardiaque (circulatory = C)*

Avant de commencer un éventuel massage cardiaque au cours de la RCP, le clinicien doit prendre le temps de palper le pouls fémoral (dans certaines situations comme des thrombo-embolies, celui-ci n'est cependant pas perceptible et la circulation systémique n'est pas pour autant interrompue), ausculter le cœur, poser un cathéter intraveineux et relier l'animal à un ECG [83]. Ces démarches préalables sont nécessaires pour éviter toute interruption ultérieure du massage cardiaque.

En l'absence de pouls fémoral et de bruit cardiaque, il est indispensable de suppléer la fonction cardiaque pour permettre une perfusion tissulaire adéquate. La perfusion cérébrale dépend du débit cardiaque et de la résistance vasculaire cérébrale ; la pression de perfusion cérébrale est définie comme la différence entre la pression artérielle moyenne et la pression intracrânienne. La pression de perfusion myocardique est définie comme la différence entre la pression diastolique aortique et la pression atriale droite [35]. Le massage cardiaque, externe ou interne, ainsi que l'administration de certaines molécules vont permettre d'optimiser ces pressions de perfusion.

#### *i. Massage cardiaque externe*

Celui-ci se fait à thorax fermé et n'est réalisable que lorsque les valves atrio-ventriculaires sont fonctionnelles [112].

Dans un premier temps, il convient de placer l'animal sur une surface stable et en décubitus latéral droit. Certains auteurs conseillent de placer les animaux de grande taille sur le dos mais la position est plus instable et le massage peut être moins efficace. Une étude publiée en 2009 [49] a par ailleurs montré que le taux de réussite de la réanimation était plus important lorsque l'animal était placé en décubitus latéral.

On préférera réaliser les compressions à l'aide de la paume, les deux mains l'une sur l'autre, les bras à la verticale (il est parfois nécessaire de se placer en hauteur pour faciliter l'opération et qu'un aide fasse un contre-appui) [66], ou éventuellement à l'aide d'une paume de part et d'autre du thorax pour les animaux de petite taille. Le massage cardiaque à l'aide du pouce et des autres doigts est à réserver aux nouveaux animaux de compagnie ou aux chiots/chatons. La position des mains varie selon la taille de l'animal [80]. Pour les animaux de moyenne et grande races, les compressions ont lieu sur la partie la plus large du thorax. Pour les animaux de plus petite taille, le manipulateur peut placer ses mains directement en regard de l'apex du cœur, entre le 4<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> espace intercostal [80].

Deux types de mécanismes sont mis en œuvre selon le site de compression [59,68,70] :

- Pompe cardiaque (animaux de petite taille) : la force exercée sur le cœur reproduit directement les mouvements de systole et de diastole et augmente le débit cardiaque ainsi que la perfusion des organes vitaux. Les valves restent fonctionnelles.
- Pompe thoracique (animaux de grande taille) : dans ce cas, c'est le thorax qui joue le rôle de pompe, les valves n'étant alors plus fonctionnelles [89]. Les compressions permettent de créer alternativement une dépression puis une pression positive à l'intérieur du thorax, ce qui autorise le remplissage passif des gros vaisseaux thoraciques et cardiaques puis l'éjection du sang hors du thorax.

Chaque compression thoracique doit comprimer le thorax de 25 à 33% [83]. Cette force de compression est indispensable pour maintenir correctement la circulation sanguine. Le massage cardiaque externe doit être réalisé en continu. En effet, une interruption (> 10 secondes) de la pression exercée a des effets néfastes sur la réanimation : diminution de la pression intrathoracique, de la pression intravasculaire et de la pression de perfusion coronarienne [80]. La fréquence des compressions doit être de 80 à 120 par minute : 80-100 pour les animaux de plus de 7 kg, 120 pour ceux de moins de 7 kg [30]. Lorsque la réanimation n'est réalisée que par une seule personne, il est conseillé de réaliser 15 compressions thoraciques pour 2 longues insufflations [69]. Lorsque plusieurs personnes sont présentes, elles se relaient (toutes les 2 minutes dans l'idéal) pour que l'efficacité du massage ne faiblisse pas. Le ratio optimal entre la compression et la relaxation doit être de 50:50 pour permettre un remplissage diastolique du cœur et une perfusion myocardique efficaces [35,59].

Il convient également de vérifier l'efficacité du massage en surveillant la présence d'un pouls fémoral, la couleur des muqueuses, le temps de recoloration capillaire, l'enregistrement obtenu à l'ECG, la mesure de la pression artérielle et le taux de CO<sub>2</sub>. Le massage cardiaque externe conduit à un débit cardiaque d'une valeur de 10 à 40% des valeurs normales [59].

Pour améliorer l'efficacité de la RCP de base durant le massage cardiaque externe, plusieurs méthodes ont été développées en médecine humaine [30,59] :

- Réalisation d'une compression abdominale à chaque période de diastole. Cette technique permet d'augmenter la pression intrathoracique, de faciliter le retour veineux, et d'augmenter la pression aortique diastolique, le débit cardiaque et les perfusions myocardique et cérébrale [69,70]. Des études ont montré la possibilité d'induire des lésions des viscères abdominaux chez les chiens suite à cette technique. Bien que cette compression abdominale semble améliorer les paramètres hémodynamiques pendant la RCP, son influence sur la survie reste controversée chez l'homme [112] et l'American Heart Association ne recommande pas cette méthode dans les nouvelles directives de 2005 [80].
- Dispositif muni d'une valve limitant l'entrée d'air dans les poumons entre les compressions thoraciques et permettant d'améliorer le retour veineux au cœur en augmentant la pression intrathoracique négative sans affecter l'expiration [80]. Ce dispositif permet donc d'améliorer les paramètres hémodynamiques, la reprise de la circulation spontanée, la perfusion myocardique et la perfusion cérébrale en diminuant la pression intracrânienne. Bien qu'il ait été utilisé sur les animaux de laboratoire, ce dispositif ne l'est pas encore en pratique courante chez l'homme ou en médecine vétérinaire.
- Compression-décompression active : le retour veineux au cœur est augmenté pendant la décompression par un dispositif qui induit l'extension de la cavité thoracique et la diminution de la pression intrathoracique. Les résultats des études testant ce dispositif sont inconstants. De plus, cette technique est difficilement applicable chez les animaux à cause du pelage [80].

Hormis la compression abdominale en diastole, les autres méthodes visant à améliorer la circulation sanguine présentent donc actuellement une application limitée en médecine vétérinaire.

#### *ii. Massage cardiaque interne*

Bien que les compressions externes soient plus aisées à réaliser que le massage cardiaque interne, les pressions de perfusion sont plus importantes, le flux sanguin meilleur et les résultats neurologiques améliorés après une thoracotomie. Lors d'un massage cardiaque externe, si le pouls fémoral n'est pas perceptible ou qu'il n'y a pas de signes révélateurs d'une circulation efficace en deux à cinq minutes, un massage interne devrait être rapidement réalisé. En effet, plus tôt le vétérinaire effectue la thoracotomie, meilleures sont les chances de survie.

Les indications d'un massage cardiaque interne sont les suivantes : traumatisme thoracique sévère avec fractures de côtes, pneumothorax, hernie diaphragmatique, épanchement péricardique, épanchement pleural [70,83], ACR durant une chirurgie

thoracique, difficulté à la reprise d'une circulation spontanée en 2-5 minutes, en particulier chez les chiens de plus de 20 kg. La décision de réaliser une thoracotomie doit alors être prise dans les 5 minutes suivant l'ACR.

Pour cela, l'animal doit être placé en décubitus latéral droit. La ventilation doit être interrompue et la préparation chirurgicale minimale avant l'incision cutanée en regard du cinquième espace intercostal jusque dans le plan médian. La plèvre doit être ouverte délicatement et l'ouverture agrandie dorsalement et ventralement. Les côtes peuvent être écartées soit manuellement par un assistant, soit à l'aide d'un écarteur [83]. Selon la taille du cœur (ordre croissant), les compressions doivent être exercées entre les doigts, entre le plat des doigts et la paume de la main, entre la paume et la paroi thoracique opposée ou entre deux mains [59]. La fréquence des compressions est de 80 à 120 par minute mais des compressions plus rapides (150 par minute) semblent être associées à une meilleure pression de perfusion des organes [30]. Pour augmenter la perfusion myocardique et cérébrale, l'aorte peut être clampée caudalement au cœur, le clamp étant laissé en place moins de 10 minutes et son retrait étant progressif (en 5 à 10 minutes).

Cette technique particulièrement invasive reste très peu utilisée en pratique vétérinaire. Son efficacité est cependant plus élevée que la méthode externe [68].

Pour évaluer l'efficacité du massage cardiaque interne, on peut surveiller plusieurs paramètres : pouls fémoral, détection d'un flux sanguin dans les vaisseaux de l'orbite (à l'aide d'un échographe Doppler appliqué sur la cornée) et pression de CO<sub>2</sub> expiré supérieure à 10 mm Hg (une valeur augmentée suite aux compressions thoraciques est le signe d'une amélioration de la perfusion pulmonaire et des échanges gazeux) [35].

**Tableau 2** : Résumé des modalités du massage cardiaque (externe)

	<b>Chats et chiens &lt; 15 kg</b>	<b>Chiens &gt; 15 kg</b>
<b>Position de l'animal</b>	Décubitus latéral droit	Décubitus latéral droit (ou dorsal)
<b>Site de compression</b>	4 <sup>ème</sup> -6 <sup>ème</sup> espace intercostal	Partie la plus large du thorax
<b>Mécanisme mis en jeu</b>	Pompe cardiaque	Pompe thoracique
<b>Méthode de compression</b>	Deux mains l'une sur l'autre, bras à la verticale Ou une paume de part et d'autre du thorax	Deux mains l'une sur l'autre, bras à la verticale
<b>Fréquence des compressions</b>	80-120 compressions/minute	

*d) Traitement des arythmies*

Un ECG doit être enregistré dès le début de la réanimation pour différencier les différents types d'ACR (asystolie, FV, activité électrique sans pouls (Cf. partie I.D.b) et éventuellement pour déterminer l'efficacité de la réanimation. Cela détermine la thérapeutique à suivre (Figure 18) [68] :

- **Asystolie** : le massage cardiaque est essentiel et doit s'accompagner de l'administration d'adrénaline et d'atropine, tout en recherchant la cause de l'asystolie. Lorsque l'adrénaline n'a pas l'effet souhaité, on peut l'utiliser en alternance avec la vasopressine dans les pays où elle est disponible.
- **Activité électrique sans pouls** : la réanimation doit être correctement effectuée et la thérapeutique dépend de la cause de la dissociation (hypovolémie sévère, tamponnade cardiaque, pneumothorax sous tension). Elle peut également être traitée à l'aide d'atropine et d'adrénaline.
- **Fibrillation ventriculaire** : la fibrillation ventriculaire à grandes mailles est plus facile à convertir que la fibrillation à petites mailles. La défibrillation doit tout d'abord être réalisée par chocs électriques externes (2-5 J/kg). Puis en fonction du rythme observé, on administre la molécule anti-arythmique appropriée.

Deux types d'arythmie peuvent être observés à l'ECG avant l'ACR. Pour prévenir l'ACR, il convient donc :

- D'administrer de l'atropine en cas de **bradycardie**, sauf si celle-ci est induite par des  $\alpha_2$ -agonistes (auquel cas il faut administrer des  $\alpha_2$ -antagonistes),

- D'administrer des anti-arythmiques de classe I ou III (lidocaïne, procaïnamide, amiodarone) en cas de **tachycardie ventriculaire** pour éviter l'apparition d'une fibrillation ventriculaire.

Durant toute la procédure de réanimation, il est important d'effectuer un suivi régulier de l'animal pour évaluer l'efficacité du traitement. Ainsi, deux paramètres sont intéressants à suivre : le pouls fémoral et la concentration de CO<sub>2</sub> dans l'air expiré (Cf. partie I.D.b).

## **2. La réanimation cardiopulmonaire avancée : soutien des fonctions vitales**

Par définition, la RCP avancée n'est réalisée qu'une fois la RCP de base mise en place.

### *a) Administration de principes actifs*

Cette étape permet de soutenir les fonctions cardiaque et respiratoire et d'optimiser les chances de reprise d'une circulation spontanée.

#### *i. Voies d'administration des principes actifs [59,70]*

Il existe plusieurs voies possibles d'administration des principes actifs au cours d'une RCP, la voie intraveineuse devant toujours être privilégiée. Un cathéter veineux central (veine jugulaire de préférence) ou périphérique (veines céphaliques ou saphènes) peut être posé. Même si le premier permet l'administration de molécules à proximité du cœur, le cathéter périphérique est le plus utilisé en pratique vétérinaire.

Lorsqu'une voie d'administration intraveineuse n'a pas pu être mise en place (hypovolémie sévère par exemple), on peut introduire une sonde urinaire dans la sonde trachéale jusqu'à la carène bronchique puis administrer les molécules par voie intratrachéale. Cette voie d'administration, simple et sans risque, est cependant moins efficace que la précédente (diffusion des molécules dans le secteur vasculaire diminuée sur un animal en défaillance circulatoire) et la quantité injectée doit être 2 à 2,5 fois plus élevée (sauf pour l'adrénaline dont la dose doit être multipliée par 3 à 10) et diluée dans une solution d'eau stérile ou de NaCl 0,9% (5 à 10 mL). Deux grandes insufflations sont ensuite réalisées pour permettre la diffusion rapide des molécules [83]. Cette voie est contre-indiquée en cas d'œdème pulmonaire, d'hémorragie pulmonaire et pour l'administration de bicarbonates de calcium (qui altèrent le surfactant et irritent les tissus).

La voie intraosseuse est également utilisable chez les animaux de petite taille, le cathéter étant introduit dans la fosse du trochanter du fémur, l'humérus proximal ou la crête tibiale.

En dernier recours, on peut éventuellement utiliser la voie intracardiaque mais le risque de lésions myocardiques ou pulmonaires n'est pas négligeable : risque de traumatisme

myocardique, lacération pulmonaire, pneumothorax, tamponnade péricardique, arythmie réfractaire, etc... [112]. L'American Heart Association déconseille l'utilisation systématique de cette voie chez l'homme à moins qu'une thoracotomie ait été réalisée.

## ii. *Les principes actifs pouvant être administrés*

Suivant les caractéristiques de l'ACR, plusieurs principes actifs peuvent être administrés lors de la RCP (Tableau 3 et Figure 18) :

- Les sympathomimétiques (agonistes  $\alpha$  et  $\beta$ ) : la stimulation de leurs récepteurs permet une vasoconstriction augmentant la précharge et la postcharge cardiaques. Cela tend ainsi à maintenir le débit cardiaque et la pression de perfusion des organes [68]. Les principales molécules utilisables sont l'adrénaline et la noradrénaline.

L'**adrénaline** est la molécule de choix lors de RCP, notamment grâce à ses effets  $\alpha$ -agonistes périphériques : vasoconstriction périphérique, augmentation de la pression artérielle et de la perfusion cérébrale et myocardique. Par ses effets  $\beta$ -agonistes, l'adrénaline a une action inotrope positive et permet de convertir une fibrillation ventriculaire à fines mailles en grandes mailles. Cependant, ce sont ses effets  $\beta$  qui sont à l'origine d'effets délétères tels qu'une vasodilatation périphérique et une augmentation du risque d'arythmies de reperfusion [89]. Les effets  $\alpha_1$  sont cependant supérieurs aux effets  $\beta_2$  : on a donc au final une élévation de la résistance vasculaire systémique et de la pression artérielle. Les effets sur le cœur ou les artères coronaires (augmentation de la demande en oxygène du myocarde, vasoconstriction des artères coronaires, diminution de la perfusion du myocarde) peuvent cependant être néfastes pour le myocarde [80].

La **noradrénaline** est responsable d'effets  $\alpha$ -agonistes plus sélectifs mais son efficacité ne s'est pas révélée meilleure que celle de l'adrénaline [89]. En effet, une stimulation des seuls récepteurs  $\alpha$  permet une vasoconstriction de la vascularisation extra- et intracrânienne mais diminue la perfusion cérébrale (par manque de vasodilatation permise par la stimulation des récepteurs  $\beta$ ).

- Les anticholinergiques parasympholytiques : utilisés en cas de bradycardie. Il s'agit surtout de l'**atropine**. En abolissant le tonus vagal, elle augmente la fréquence cardiaque, la résistance vasculaire systémique et lutte contre une éventuelle hypotension [80]. Elle stimule également l'automatisme du nœud sino-atrial.
- Les anti-arythmiques : ils sont principalement utilisés lors d'arythmies ventriculaires après la reprise de l'activité électrique cardiaque en post-réanimation [68].

L'**amiodarone** (anti-arythmique de classe III agissant sur les canaux sodiques, potassiques et calciques). Elle exerce également un effet antagoniste sur les récepteurs  $\alpha$ - et  $\beta$ -adrénergiques. Elle prolonge ainsi la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire des cellules du myocarde [80].

La **lidocaïne** (anti-arythmique de classe Ib) stabilise les membranes cellulaires en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants. Elle ne doit pas être administrée avant une défibrillation car elle diminue l'automatisme du myocarde et augmente le seuil de défibrillation. Elle peut être injectée en cas d'arythmie ventriculaire mais est moins efficace que l'amiodarone. On l'utilise néanmoins souvent en médecine vétérinaire puisque la forme injectable (spécialité vétérinaire) est plus facile d'accès que celle de l'amiodarone.

La **procaïnamide** (anti-arythmique de classe Ia) peut également être utilisée.

Le **sotalol** ne s'administre que per os.

- La vasopressine : c'est un peptide endogène non-adrénergique responsable d'une vasoconstriction périphérique, coronarienne et rénale [80]. Elle augmente la perfusion cérébrale (dilatation de la vascularisation cérébrale) et coronarienne et a une demi-vie plus longue que l'adrénaline. Lors de son administration, les chances de réussite de la réanimation seraient similaires que lors d'administration d'adrénaline [89]. De plus, contrairement à l'adrénaline, elle n'augmente pas la consommation d'oxygène ni ne participe à l'acidose lactique [70]. Son usage n'est cependant pas ancré dans la pratique courante humaine et vétérinaire pour l'instant. Le développement de spécialités pharmaceutiques spécifiques reste en effet nécessaire en Europe.

- Autres molécules [112] :

- Le **calcium**, qui exerce un effet inotrope positif, ne doit être administré qu'en cas d'hypocalcémie avérée et d'hyperkaliémie mais ne doit pas être utilisé dans les autres situations.
- L'administration de **bicarbonate de sodium** libère du dioxyde de carbone dans l'organisme selon la réaction suivante :



Il en résulte une hypercapnie si le patient n'est pas bien ventilé [112]. Le bicarbonate de sodium doit être administré seulement chez les animaux en acidose grave (pH sanguin < 7.1 ou  $[\text{HCO}_3^-] < 10$  mmol/L) ou préexistante et non pendant les cinq premières minutes en prévention d'une acidose. Parallèlement, il faut s'assurer que la ventilation est correcte. Le bicarbonate de sodium peut inactiver les catécholamines administrées simultanément et causer une hypernatrémie, une hyperosmolalité, une alcalose extracellulaire, une réduction de la résistance vasculaire systémique et une diminution de la libération d'oxygène par l'hémoglobine [80]. L'efficacité de l'administration de bicarbonate de sodium est néanmoins mineure dans l'ACR.

- La **naloxone** est un antagoniste des opiacés [70] et peut être bénéfique en cas d'activité électrique sans pouls. Les opiacés endogènes semblent en effet déprimer la

fonction myocardique. La naloxone rend également le myocarde plus sensible aux catécholamines.

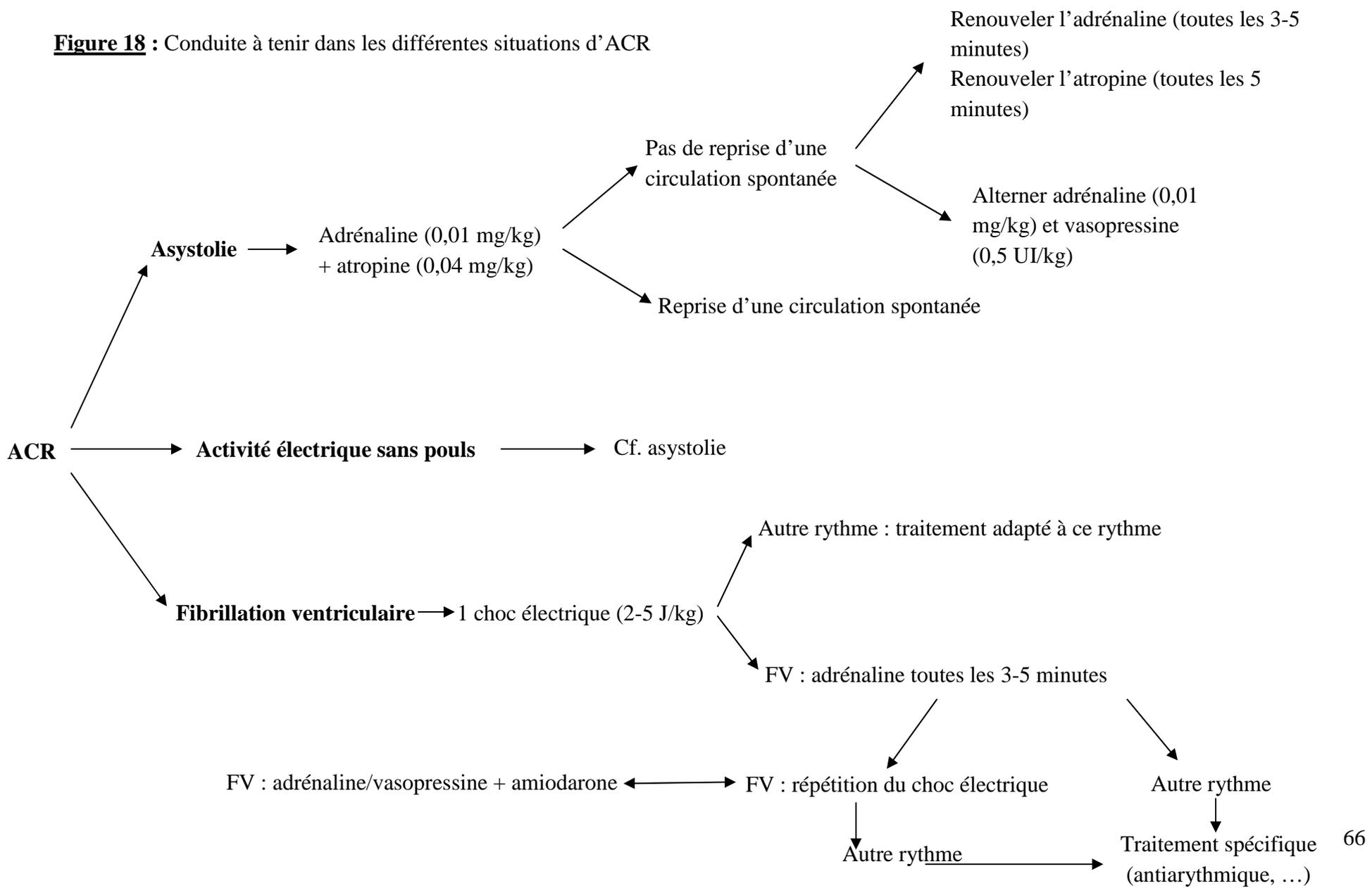
- Le **sulfate de magnésium** contrôle les tachycardies ou fibrillations ventriculaires réfractaires [70]. Il semble avoir un rôle de cofacteur dans le fonctionnement de la pompe sodium-potassium ATPase. L'hypomagnésémie peut conduire à une excitabilité des fibres de Purkinje et à une arythmie.

**Tableau 3** : Principes actifs pouvant être utilisés lors de RCP

PRINCIPES ACTIFS	POSOLOGIE (IV)	INDICATIONS	REMARQUES
<b>Adrénaline</b>	0,01-0,02 mg/kg (peut être répétée toutes les 3 à 5 min)	- Bradycardie réfractaire aux anticholinergiques - Asystolie ventriculaire - Activité électrique sans pouls	
<b>Atropine</b>	0,04 mg/kg (peut être répétée toutes les 5 minutes, 3 administrations maximum)	- Bradycardie sinusale - Activité électrique sans pouls - Asystolie	
<b>Vasopressine</b>	0,2-0,8 UI/kg (peut être répétée toutes les 5 minutes ou être alternée avec l'adrénaline)	- Asystolie - Activité électrique sans pouls	
<b>Lidocaïne</b>	2-4 mg/kg (chien) 0,2 mg/kg (chat)	- Tachycardie ventriculaire - Fibrillation ventriculaire réfractaire à la défibrillation électrique	A utiliser avec précaution chez le chat Augmente le seuil de défibrillation
<b>Amiodarone</b>	5 mg/kg sur 10 min (une dose supplémentaire de 2,5 mg/kg peut être administrée 5 minutes après)	- Fibrillation atriale - Tachycardie supraventriculaire - Tachycardie ventriculaire - Fibrillation ventriculaire réfractaire à la défibrillation électrique	<u>Contre-indications</u> : pneumopathies, hépatopathies
Naloxone	0,03 mg/kg IV	- Activité électrique sans pouls	
Sulfate de magnésium	30 mg/kg sur 10 minutes	- Arythmie ventriculaire réfractaire - Hypotension sévère - Hypomagnésémie	
<i>Bicarbonates de sodium</i>	0,5 mEq/kg à perfuser sur 20-30 min	- Acidose métabolique grave ou préexistante - Arrêt de plus de 15 min (acidose métabolique sévère)	<u>Contre-indications</u> : ventilation inefficace, voie intratrachéale
<i>Calcium</i>	50 mg/kg de gluconate de Ca	- Hyperkaliémie sévère - Hypocalcémie sévère - Hypermagnésémie	Surveiller l'ECG !
<i>Corticoïdes</i>		- Activité électrique sans pouls	Utilisation très controversée
<i>Glucose</i>		- Hypoglycémie sévère seulement et en fin de réanimation	

[31,59,68,70,89,80,112] N.B. : L'utilisation des molécules en italique est controversée lors de RCP.

**Figure 18 :** Conduite à tenir dans les différentes situations d'ACR



### *b) Fluidothérapie*

Lors d'une RCP, une fluidothérapie doit être mise en place pour maintenir une pression de perfusion efficace, l'animal étant en état de choc hypovolémique (une vasodilatation faisant suite à l'anoxie tissulaire). Il faut cependant être vigilant à la quantité de fluide administré pour ne pas engendrer d'œdème pulmonaire par surcharge volumique.

Plusieurs types de fluides peuvent être utilisés pour le remplissage vasculaire :

- **Cristalloïdes isotoniques** (NaCl 0,9% ou Ringer lactate) : 20 mL/kg chez le chien et 10 mL/kg chez le chat en bolus intraveineux renouvelables. Ce type de fluide est à privilégier chez un animal présentant une volémie correcte avant l'ACR [89]. Il faut éviter de trop perfuser un animal avec une volémie normale sous peine de diminuer la pression de perfusion coronarienne en augmentant la pression dans l'atrium droit [31]. Chez un animal en hypovolémie préalable, les cristalloïdes isotoniques peuvent également être utilisés à la dose de 40 mL/kg/h chez le chien et 30 mL/kg/h chez le chat [80].
- **Colloïdes** (hydroxyéthylamidon (HEA)) : au début de la RCP, un bolus de 5 mL/kg chez le chien et 2-3 mL/kg chez le chat peut être administré [80]. Ce type de fluide est à privilégier chez les animaux présentant une hypovolémie importante avant l'ACR ou chez lesquels le risque d'œdème pulmonaire n'est pas négligeable. Un relai à l'aide de ringer lactate doit ensuite être entrepris : 40 mL/kg chez le chien, 30 mL/kg chez le chat [89].
- **Soluté hypertonique de sodium** : NaCl 3% (4 à 6 mL/kg en 5 minutes) [80]. Un soluté hypertonique injecté trop rapidement peut entraîner une bradycardie vagale et une hypotension.

### *c) Défibrillation*

Un défibrillateur électrique externe doit être systématiquement utilisé lors d'une fibrillation ventriculaire. En effet, même si des battements cardiaques peuvent être présents, ils sont incoordonnés et hémodynamiquement inefficaces, le pouls fémoral n'étant pas perceptible.

La défibrillation électrique correspond à un choc électrique qui dépolarise les cellules du myocarde et réduit la fibrillation ventriculaire par resynchronisation des dépolarisations cellulaires [80]. C'est un mécanisme électrophysiologique qui se produit 300-500 ms après le choc.

La défibrillation doit être entreprise rapidement, le moindre retard diminuant les chances de retour à un rythme sinusal (diminution de 5 à 10% à chaque minute de fibrillation ventriculaire) (d'après [31,89]). On utilise de préférence un courant direct durant la défibrillation et non alternatif car l'énergie nécessaire est plus basse et la probabilité d'induire des dommages du muscle cardiaque plus faible [112].

En cas de défibrillation électrique externe, la peau de l'animal est tondue, du gel conducteur est appliqué sur les palettes puis celles-ci sont plaquées sur l'animal en décubitus dorsal de part et d'autre du thorax.

L'énergie utilisée est de 2 à 5 J/kg. Pour éviter au maximum d'interrompre le massage cardiaque, un seul choc électrique doit être administré plutôt que les 3 chocs successifs recommandés autrefois. Après le choc, la reprise du massage cardiaque doit être immédiate et durer 2 minutes avant d'évaluer le nouveau rythme spontané à l'ECG [80].

En cas de thoracotomie pour massage cardiaque interne, une défibrillation électrique interne peut être réalisée. Une palette est alors appliquée sur l'atrium droit, l'autre sur le ventricule gauche, l'énergie fournie devant être comprise entre 0,2 et 0,5 J/kg.

Lors de l'utilisation d'un défibrillateur, plusieurs mesures de sécurité doivent par ailleurs être prises [89] :

- Ne pas toucher l'animal ou la table pendant la défibrillation,
- Ne pas appliquer d'alcool sur les palettes,
- Débrancher les câbles de l'ECG,
- Utilisation par une personne formée.

#### *d) Durée de la réanimation*

En moyenne, la durée d'une réanimation efficace est de 17 minutes chez le chien et de 21 minutes chez le chat avant la reprise d'une activité cardiaque spontanée [69].

Au-delà de 30 minutes de RCP, les chances de restaurer une activité cardiaque et respiratoire spontanées et efficaces sans lésions neurologiques irréversibles sont presque nulles [69].

### **3. La réanimation cardio-pulmonaire prolongée : soins intensifs et soutien de la fonction neurologique centrale**

Cette étape est particulièrement importante pour assurer la survie de l'animal. En effet, deux complications majeures peuvent survenir à la suite d'une RCP :

- La survenue d'un deuxième ACR,

- L'apparition de lésions neurologiques suite à un œdème cérébral et aux lésions de reperfusion.

D'autres complications sont également rencontrées : hypoxie, troubles de l'hémostase, insuffisance rénale aiguë, infection [80].

a) Surveillance des fonctions vitales de l'organisme

Les principales fonctions vitales de l'organisme doivent être le sujet d'un suivi rapproché et régulier [89] :

- **Surveillance de la fonction circulatoire** : évaluation de la couleur des muqueuses, du temps de recoloration capillaire, auscultation cardiaque, prise du pouls fémoral, mesure de la pression artérielle, ECG. Ces différentes mesures vont permettre de détecter l'apparition d'une éventuelle arythmie ventriculaire, d'une bradycardie, d'une hypotension et de mettre en place la thérapeutique adaptée. Chez les animaux présentant des signes de faible débit cardiaque et de perfusion périphérique insuffisante, des  $\beta$ 1-agonistes peuvent être utilisés en parallèle à la fluidothérapie : dopamine (5  $\mu$ g/kg/min) et dobutamine (2 à 5  $\mu$ g/kg/min) [112].
- **Surveillance de la fonction respiratoire** : mesure de la fréquence respiratoire, auscultation pulmonaire, mesure des pressions artérielles des gaz sanguins, évaluation de la concentration en CO<sub>2</sub> dans l'air expiré.
- **Surveillance de la diurèse** après mise en place d'une sonde urinaire. Si la diurèse n'est pas suffisante, le débit de la fluidothérapie doit être augmenté.
- **Surveillance de l'équilibre acido-basique et électrolytique** : dosage des bicarbonates, des lactates, du pH sanguin et réalisation d'un ionogramme.
- **Surveillance de la fonction neurologique** : évaluation de l'état de conscience, des mouvements moteurs volontaires ou automatiques, des réflexes cornéens, palpébraux, photomoteurs, de la taille de la pupille et autres éléments de l'examen clinique neurologique.
- **Surveillance de la température corporelle.**

### *b) Traitement des déficits neurologiques*

Si l'examen neurologique est anormal, on peut suspecter la présence d'un œdème cérébral ou de lésions neurologiques consécutives à l'ischémie. Le traitement consiste en :

- une oxygénothérapie (ventilation à l'aide de 100% d'oxygène puis diminution rapide jusqu'à < 60% pour éviter une toxicité d'oxygénation jusqu'à ce que l'animal ne tolère plus sa sonde trachéale),
- l'injection de diurétiques : mannitol (0,5-1 g/kg par voie IV en 30 minutes), furosémide (1 à 2 mg/kg IV en une administration unique),
- au maintien de la tête du patient le cou relevé.

D'autres symptômes peuvent également être présents tels que des convulsions devant être traitées avec les principes actifs classiquement recommandés (par exemple, diazépam 0,5-2 mg/kg par voie IV).

Pendant la réanimation cardiopulmonaire prolongée, on peut également améliorer le pronostic et les chances de récupération neurologique en :

- Améliorant la perfusion cérébrale en induisant une légère hypertension : administration de noradrénaline,
- Traitant l'œdème cérébral (cf. ci-dessus),
- Evitant l'apparition d'une hyperglycémie et l'augmentation associée de la production de lactates pouvant se produire lors d'un métabolisme anaérobie (les solutés à base de glucose sont donc proscrits, une injection d'insuline peut être réalisée),
- Evitant une hyperthermie qui aggrave les lésions cérébrales. De multiples études de laboratoire et clinique ont par ailleurs montré les bénéfices apportées par l'induction d'une hypothermie légère à modérée (32-34°C) maintenue pendant plusieurs heures. En médecine humaine, l'utilisation de l'« hypothermie thérapeutique » est donc de plus en plus répandue et l'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) la recommande dans les procédures de RCP (Cf. 2<sup>ème</sup> partie). Cependant, dans le domaine vétérinaire, cette pratique est peu connue et aucune étude clinique n'a été réalisée sur le sujet.

## **D) Pronostic**

### **1. Taux de survie après un arrêt cardiorespiratoire**

Les premières études chez l'homme sur des patients traités suite à un arrêt cardiaque ont été publiées en 1953 [75]. Plus d'un demi-siècle plus tard, les circonstances, l'étiologie et le

traitement de l'arrêt cardiaque sont mieux connus mais le pronostic après la reprise de la circulation spontanée ne s'est pas significativement amélioré.

La reprise de la circulation spontanée est observée, selon les études, chez 13 à 35% des chiens et 15 à 61% des chats [49,100,107]. Cependant, la survenue d'un deuxième ACR est fréquente. D'après Wingfield et Van Pelt, 68,2% des chiens et 37,5% des chats refont un ACR dans les 4 heures suivant la RCP [107]. D'après Hofmeister *et al.*, 54% des chiens et 37% des chats refont un ACR entre 1 minute et 5 jours après la première réanimation [49].

En médecine humaine, le taux de survie à long-terme suite à un ACR est faible : 2 à 25% selon les structures [107]. Chez les animaux subissant un ACR en clinique, 3 à 9,6% survivent et sont aptes à rentrer chez eux après l'hospitalisation [49,80].

Le taux de survie dépend de différents facteurs [30,89] :

- Circonstances d'apparition de l'arrêt cardiorespiratoire :
  - Les chances de survie sont augmentées lorsque l'arrêt cardiaque est causé par un surdosage d'anesthésique, une obstruction des voies respiratoires supérieures, un traumatisme, une hémorragie, une stimulation vagale ou un déséquilibre électrolytique [30,35]. Kass et Haskins (d'après [89]) ont montré que le taux de survie à une semaine des animaux ayant bénéficié d'une réanimation cardiopulmonaire suite à un arrêt cardiaque est inférieur à 4%, la plupart des survies observées concernant les arrêts secondaires à l'administration d'un principe actif ou survenant au cours d'une anesthésie générale. Dans l'étude de Hofmeister *et al.* portant sur 204 animaux [49], 47% des animaux subissant un ACR pendant une anesthésie ont survécu contre 2% des animaux subissant un ACR autres que pendant une anesthésie.
  - Un ACR dû à une affection grave en stade terminal, une infection, un syndrome inflammatoire systémique, un cancer ou une affection sévère cardiaque, pulmonaire ou neurologique est de mauvais pronostic.
  - Un ACR survenant dans un contexte d'hypothermie peut être de meilleur pronostic dans la mesure où l'hypothermie allonge les délais de lésions tissulaires irréversibles.
- Nature de l'arrêt : les chances de survie après un arrêt respiratoire seul sont beaucoup plus élevées qu'après un arrêt respiratoire et cardiaque (Tableau 4).
- Espèce concernée : Wingfield et Van Pelt [107] ont montré que les chances de survie des chats sont deux fois supérieures à celles des chiens (Tableau 4). Cette différence n'est pas retrouvée dans l'étude de Hofmeister *et al.* [49] dans laquelle 5,6% des chiens et 7% des chats ont survécu.
- Précocité et cohérence de la réanimation : le succès de la réanimation dépend :
  - D'une reconnaissance rapide de l'ACR,
  - De la mise en place rapide de la RCP. Même suite à une réanimation de bonne qualité, un délai dans la mise en place de la RCP sera responsable d'une diminution du taux de survie [112],

- De l'infrastructure et du personnel : nombre de personnes disponibles et entraînement de l'équipe, coordination des actes de réanimation, matériel de réanimation. Ainsi, dans de grosses cliniques vétérinaires possédant un matériel adéquat et le personnel nécessaire, le taux de survie sera évidemment plus élevé que dans une clinique où le nombre de vétérinaires est réduit (cas de la plupart des infrastructures françaises) et où le taux de survie avoisinera 0.
- Du protocole de réanimation : l'étude de Hofmeister *et al.* [49] publiée en 2009 révèle que chez les chiens, le taux de réussite de la réanimation est plus important lorsque les animaux sont placés en décubitus latéral pendant le massage cardiaque, qu'ils ont été traités avec du mannitol, de la lidocaïne, de la dopamine, des corticoïdes ou de la vasopressine ou qu'ils ont reçu de faibles doses d'adrénaline.

**Tableau 4** : Comparaison des taux de survie post-réanimation en fonction de l'espèce suite à un arrêt respiratoire seul et suite à un arrêt cardiorespiratoire [49,107]

Taux de survie à long-terme	CHIENS		CHATS	
	Wingfield <i>et al.</i> , 1992	Hofmeister <i>et al.</i> , 2009	Wingfield <i>et al.</i> , 1992	Hofmeister <i>et al.</i> , 2009
<b>Arrêt cardiorespiratoire</b>	4,1%	5,6%	9,6%	7%
<b>Arrêt respiratoire seul</b> [107]	28%		58,3%	

## 2. Evaluation du pronostic neurologique suite à un arrêt cardiorespiratoire

Lorsque l'animal survit, les fonctions neurologiques peuvent être déficitaires. Peu d'études se sont intéressées aux résultats neurologiques après un ACR chez les carnivores domestiques. Dans l'étude de Waldrop *et al.* [100] menée sur 18 animaux ayant survécu à un ACR, 8 animaux présentent des déficits neurologiques après la RCP (dont 2 qui présentaient des déficits avant l'ACR) ; ces déficits étaient présents chez seulement 2 animaux 48 heures après la RCP. Il est important d'évaluer le stade de déficit neurologique et la marge possible d'amélioration pour discuter avec le propriétaire de l'animal de la décision à prendre : soutien des fonctions vitales ou euthanasie. En médecine vétérinaire, peu de données sont disponibles sur le sujet. Ainsi la discussion suivante proviendra principalement d'études sur des patients humains, avec toutes les précautions nécessaires à prendre pour l'extrapoler aux animaux.

Des facteurs cliniques et des tests diagnostiques sont utilisés en médecine humaine pour évaluer le pronostic de la fonction neurologique suite à un arrêt cardiaque [75]. Selon que le patient ait été traité par une hypothermie ou non (Cf. 2<sup>ème</sup> partie), le pronostic est variable.

a) Chez les patients n'ayant pas été traités par une hypothermie thérapeutique [75]

i. *Examen neurologique*

L'examen neurologique au chevet du patient reste l'un des facteurs pronostiques le plus fiable. Suite à une interruption brutale du flux sanguin cérébrale, les fonctions corticales hautes telles que la conscience sont perdues en premier alors que les fonctions cérébrales plus basses telles que l'activité respiratoire spontanée sont perdues plus tardivement. Le maintien de certaines fonctions neurologiques durant ou immédiatement après la réanimation présage donc d'un bon résultat neurologique. En revanche, l'absence de fonction neurologique immédiatement après la reprise de la circulation spontanée n'est pas un facteur prédisant un mauvais résultat neurologique. La fiabilité et la validité de l'examen neurologique comme un facteur de mauvais pronostic dépendent de la présence de déficits neurologiques à des moments précis après la reprise de la circulation.

Les paramètres pronostiques incluent : le réflexe pupillaire suite à un stimulus lumineux, le réflexe cornéen, la motricité faciale, oculaire et la réponse motrice suite à un stimulus douloureux. Ainsi, l'absence du réflexe pupillaire, du réflexe cornéen ou de la réponse à la douleur 3 jours après la réanimation sont les facteurs les plus fiables pour établir un mauvais pronostic (état végétatif ou mort). L'absence de réflexes provenant du tronc cérébral ou un score de Glasgow inférieur à 2 au bout de 72 heures sont de très mauvais pronostic.

La taille de la pupille est également importante à prendre en compte [89]. Ainsi, en cas de myosis persistant, on observe 38% de survivants alors qu'en cas de mydriase persistante, on en observe seulement 2%. Une mydriase aréflexive 12 heures après le retour à une circulation spontanée est le signe de lésions cérébrales gravissimes et irréversibles.

Lorsque l'examen neurologique est utilisé pour établir un pronostic, il est important de prendre en compte les facteurs physiologiques et pathologiques (hypotension, choc, désordre métabolique sévère) ainsi que les traitements administrés (molécules paralysantes, sédatives, hypothermie) pouvant influencer les résultats et conduire à des erreurs d'interprétation.

L'examen neurologique peut également être compliqué par des crises convulsives, des myoclonies qui, si elles se prolongent ou se répètent, peuvent être le signe d'un pronostic sombre.

Le score de Glasgow associe les différentes données neurologiques et permet d'évaluer plus simplement l'état neurologique du patient. En médecine humaine, ce score intègre les réponses verbales, oculaires et motrices. Dans le milieu vétérinaire, il s'intéresse à l'activité motrice, les nerfs crâniens et au niveau de vigilance (Tableau 5).

**Tableau 5** : Gradation clinique du coma par le score de Glasgow modifié

<b>Activité motrice :</b>	
- Posture anormale, réflexes spinaux normaux	<b>6</b>
- Hémiparésie, tétraparésie ou activité de décérébration	<b>5</b>
- Décubitus, épisode de rigidité des extenseurs	<b>4</b>
- Décubitus, rigidité des extenseurs permanente	<b>3</b>
- Décubitus, rigidité des extenseurs et opisthotonos	<b>2</b>
- Décubitus, hypotonie, réflexes déprimés ou absents	<b>1</b>
<b>Nerfs crâniens :</b>	
- Réflexes photomoteurs et oculocéphaliques normaux	<b>6</b>
- Réflexes photomoteurs lents, oculocéphaliques normaux à diminués	<b>5</b>
- Myosis bilatéral aréactif, oculocéphaliques normaux à diminués	<b>4</b>
- Pupilles fixes, oculocéphaliques absents ou diminués	<b>3</b>
- Mydriase unilatérale aréflexive, oculocéphalique absents ou diminués	<b>2</b>
- Mydriase bilatérale aréflexive, oculocéphalique absents ou diminués	<b>1</b>
<b>Niveau de vigilance :</b>	
- Episode de vigilance, réactif à l'environnement	<b>6</b>
- Dépression ou délire, réactif mais réponse inappropriée	<b>5</b>
- Semi-coma, réactif aux stimuli visuels	<b>4</b>
- Semi-coma, réactif aux stimuli auditifs	<b>3</b>
- Semi-coma, réactif aux stimuli nociceptifs seuls	<b>2</b>
- Coma, aréactif	<b>1</b>

Il est préférable de faire plusieurs examens et d'évaluer le score de Glasgow plusieurs fois dans la journée. Le pronostic est meilleur lorsque l'animal débute à un score bas et progresse plutôt qu'un animal qui débute à un score plus élevé mais stagne.

*Remarque* : La cécité est une séquelle assez fréquente mais souvent réversible après un ACR [35].

#### ii. Tests neurophysiologiques

Ces tests ne sont encore pas utilisés dans le domaine vétérinaire après la réanimation d'un arrêt cardiaque.

L'enregistrement des potentiels évoqués somatosensoriels teste l'intégrité des voies neuronales du nerf périphérique, de la moelle épinière ou du tronc cérébral jusqu'au cortex

cérébral. C'est probablement le meilleur test pour fournir un pronostic fiable parce qu'il est peu influencé par les désordres métaboliques, l'administration de médicaments ou de l'hypothermie thérapeutique. La stimulation du nerf médian chez un sujet sain est responsable d'une onde représentant la réponse corticale primaire : l'onde N20. C'est l'onde la mieux étudiée en vue d'un pronostic. En effet, l'absence bilatérale de l'onde N20 24 heures à 1 semaine après la reprise de la circulation est prédictive d'un mauvais pronostic avec une spécificité de 100% chez l'adulte. En revanche, la présence de cette onde ne prédit pas forcément un bon résultat.

L'électroencéphalographie est un outil permettant d'évaluer la profondeur du coma et l'étendue des lésions causées par l'arrêt cardiaque. Cependant, l'électroencéphalogramme seul ne suffit pas pour donner un pronostic fiable (manque d'un système de classification, manque d'études sur le sujet, sensibilité importante à l'administration de médicaments et aux désordres métaboliques).

### *iii. Imagerie médicale*

Celles-ci permettent de décrire la structure des lésions cérébrales suite à un arrêt cardiaque. Cependant, l'absence d'études bien définies sur le sujet a limité son utilisation comme facteur pronostique. Certaines études utilisant l'IRM ont cependant montré que les anomalies corticales diffuses sont de mauvais pronostic. L'IRM fonctionnelle peut détecter des désordres métaboliques (comme l'augmentation de la concentration de lactates), également de mauvais pronostic. Cependant, d'autres paramètres variant lors de lésions cérébrales (pression intracrânienne/pression de perfusion cérébrale, métabolisme énergétique cérébral, etc. ...) ne peuvent pas être utilisés pour établir un pronostic. Actuellement, la pratique de l'imagerie est principalement indiquée pour l'exclusion de pathologies intracrâniennes telles qu'une hémorragie ou un accident vasculaire cérébral.

### *iv. Marqueurs biochimiques*

Ces marqueurs sont dosés dans le liquide cérébro-spinal (créatine phosphokinase) ou le sang périphérique (énolase spécifique aux neurones et S100β) et sont utilisés pour fournir un pronostic après un arrêt cardiaque. Le recueil d'échantillons sanguins étant plus aisé, les marqueurs biochimiques utilisés sont l'énolase et le S100β. L'énolase spécifique des neurones est une enzyme cytoplasmique glycolytique présente dans les neurones, les cellules et les tumeurs d'origine neuroendocrinienne. Sa concentration plasmatique augmente quelques heures après l'apparition de lésions cérébrales. Une élévation significative de la concentration de cette enzyme (concentration >33 µg/L) est le signe d'un mauvais pronostic.

Le marqueur biochimique S100 $\beta$  est une protéine liant le calcium des cellules astrogliales et de Schwann. Une augmentation de sa concentration peut également être le signe d'un mauvais pronostic avec une sensibilité maximale de 45%.

Une combinaison de plusieurs paramètres pourrait être intéressante pour affiner le pronostic. Cependant, aucun protocole n'a encore été validé.

*b) Chez les patients ayant été traités par une hypothermie thérapeutique [75]*

Les stratégies établies pour tenter de donner un pronostic le plus fiable possible chez des patients non traités par l'hypothermie ne peuvent pas être appliquées à des patients ayant été refroidis. En effet, l'hypothermie peut modifier l'examen neurologique ou retarder l'élimination de certaines molécules (sédatifs, bloquants neuromusculaires) qui peuvent également modifier la fonction neurologique. Ainsi, des crises convulsives peuvent être masquées par l'utilisation de bloquants de l'activité neuromusculaire (curarisants administrés obligatoirement pendant le protocole de refroidissement). L'évaluation neurologique doit donc se faire une fois le patient réchauffé.

Une étude a cependant tenté de déterminer les facteurs pronostiques de patients ayant été traités par une hypothermie [88]. La concentration de l'énolase spécifique des neurones 48 heures après la reprise de la circulation (concentration > 25  $\mu\text{g/L}$ ), une augmentation de la concentration de cette même enzyme entre 24 et 48 heures après la reprise de la circulation et un âge avancé (supérieur à 74 ans chez l'homme) semblent être des facteurs de mauvais pronostic.

De nombreux facteurs existent en médecine humaine pour affiner le pronostic suite à la réanimation d'un arrêt cardiaque. En clinique vétérinaire, l'outil le plus souvent utilisé est le score de Glasgow modifié. Les techniques d'imagerie, l'électroencéphalogramme et les marqueurs biochimiques sont en effet moins disponibles pour la majorité des praticiens et présentent un coût élevé.

**L'arrêt cardiorespiratoire est responsable d'une hypoxie généralisée qui, si elle n'est pas traitée rapidement, conduit à la mort de l'animal en quelques minutes. La réanimation cardiopulmonaire, dont les chances de réussite se basent sur un diagnostic précoce et une prise en charge rapide, permet le soutien des fonctions vitales. Pour optimiser les chances de survie, chaque étape de la RCP doit être réalisée à l'aide d'un matériel adapté et par un personnel qualifié et organisé. Cependant, de multiples séquelles, notamment neurologiques, peuvent persister suite à la réanimation. De nombreuses stratégies ont été tentées pour minimiser ces lésions. Cependant, l'intervention se révélant jusqu'à présent cliniquement la plus efficace est probablement l'hypothermie thérapeutique.**

# L'HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ARRET CARDIORESPIRATOIRE

L'hypothermie thérapeutique se définit comme une diminution induite et contrôlée de la température corporelle, dans un but thérapeutique. Elle se différencie ainsi de l'hypothermie accidentelle (au décours d'un polytraumatisme, d'une noyade ou de certaines pneumopathies par exemple) au cours de laquelle la baisse de température corporelle n'est pas contrôlée et peut se révéler particulièrement néfaste.

## I. HISTORIQUE (D'après [7] et [108])

L'hypothermie est proposée à visée thérapeutique depuis des siècles pour des raisons très variées (blessures de guerre, etc...). Cependant, son utilisation courante en médecine ne date probablement que d'environ 60 ans [7].

Dans l'Antiquité, Hippocrate suggérait déjà d'utiliser la neige et la glace pour contrôler les hémorragies [108]. A la Renaissance, le refroidissement était ensuite utilisé comme anesthésiant. En 1803 en Russie, le protocole de réanimation consistait à recouvrir le patient de neige en espérant une reprise de la circulation spontanée. Pendant la campagne de Napoléon en Russie en 1812, le chirurgien Baron de Larrey s'est servi du froid pour conserver des jambes blessées ainsi que pour son effet anesthésiant durant une amputation.

Cependant, la première utilisation médicale de l'hypothermie thérapeutique a été enregistrée en 1937, lorsque Fay a abaissé la température corporelle d'une femme jusqu'à 32°C pendant 24 heures pour éviter la multiplication et la propagation de cellules cancéreuses [7]. Quelques années plus tard (dans les années 1940), Fay et son équipe ont étudié les propriétés anesthésiantes de l'hypothermie, en particulier chez des patients atteints d'un cancer, ainsi que son utilisation chez des patients fébriles présentant des lésions cérébrales. En 1941, Smith et Fay ont montré qu'induire une hypothermie améliorait la guérison neurologique de ces derniers patients. En 1949, Mc Quiston a ensuite préconisé le refroidissement corporel total durant des opérations d'enfants atteints de maladie cardiaque cyanotique mais son idée était plutôt de réduire la demande en oxygène en évitant une hyperthermie que d'induire une véritable hypothermie.

Les applications actuelles de l'hypothermie thérapeutique proviennent principalement des observations expérimentales de Bigelow et McBirnie réalisées dans les années 1950 : ils ont en effet mené une étude sur des chiens et montré l'effet bénéfique de l'hypothermie thérapeutique sur le cerveau et le cœur durant une chirurgie cardiaque. En-dessous d'une certaine température (< 25°C), la région cérébrale touchée par la lésion présente moins d'hémorragie, un œdème cérébral réduit et une réponse inflammatoire diminuée. Quelques

années plus tard (1955), Rosomoff et son équipe établirent le lien direct entre la température corporelle et la pression intracrânienne ; leurs investigations sur le cerveau d'un chien sain montrèrent que l'hypothermie réduisait le volume cérébral, le flux sanguin et la vitesse des réactions métaboliques. En 1959, l'hypothermie thérapeutique était ainsi largement utilisée par les neurochirurgiens lors de lésions cérébrales ou spinales mais aussi suite à un anévrisme.

Hormis l'application chirurgicale, l'hypothermie thérapeutique présente de multiples indications. A la fin des années 1950, Benson, professeur en anesthésie, a étudié l'hypothermie modérée comme une mesure thérapeutique suite à un arrêt cardiaque. Il découvrit alors une amélioration clinique significative chez les sujets ayant subi une baisse de température corporelle.

Cependant, le taux de complications avec l'hypothermie profonde (température < 30°C) se révéla trop élevé. En 1958, Pool et Kessler montrèrent qu'elle était responsable d'une irritabilité cardiaque et de fibrillations ventriculaires. En 1962, De Guzman *et al.* découvrirent de multiples complications pulmonaires (pneumonies, ...) suite à l'application de l'hypothermie thérapeutique. Le désordre métabolique majeur se produisant avec cette technique était l'acidose. De plus, l'utilisation fréquente de bains d'eau glacée pour refroidir le patient était responsable de lésions cutanées. Ainsi, suite à la découverte du rôle neuroprotecteur de l'hypothermie thérapeutique, de nombreuses complications furent mises en évidence ; l'hypothermie utilisée dans les procédures de réanimation ne fut donc pas l'objet d'investigations supplémentaires jusque dans les années 1990.

En effet, à cette période, de nombreuses études de laboratoire [19,85,101] montrèrent les bénéfices neurologiques de l'application d'une hypothermie légère après un arrêt cardiaque.

Les effets neuroprotecteurs de l'hypothermie thérapeutique attirèrent alors les scientifiques et la recherche dans ce domaine se développa à nouveau [113]. Bernard *et al.* menèrent une étude clinique dans laquelle ils comparèrent des patients présentant des lésions cérébrales d'anoxie suite à un arrêt cardiaque subissant ou non une hypothermie. Le groupe traité par l'hypothermie présentait une meilleure récupération neurologique sans complication majeure. De même, d'autres scientifiques obtinrent des résultats similaires dans des essais cliniques sur des victimes d'arrêt cardiaque extrahospitalier, prouvant ainsi la faisabilité et l'innocuité de cette technique [113].

En 2002, deux études cliniques prospectives, randomisées, contrôlées et utilisant l'hypothermie thérapeutique chez des patients victimes d'arrêt cardiaque extrahospitalier et présentant des lésions cérébrales, montrèrent une protection neurologique frappante [12,91]. Suite à ces études, l'ILCOR de l'American Heart Association et de l'European Resuscitation Council recommande actuellement l'application de l'hypothermie thérapeutique dans le protocole de réanimation des victimes d'arrêt cardiaque extrahospitalier, présentant un état de coma et une reprise de la circulation spontanée [76].

Actuellement, un nombre croissant d'hôpitaux inclue donc l'hypothermie thérapeutique dans leur procédure de réanimation suite à un arrêt cardiaque.

## **II. DIFFERENTS PROTOCOLES D'INDUCTION ET DE MAINTIEN DE L'HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE**

Un protocole d'hypothermie thérapeutique se déroule en 3 étapes primordiales : induction, maintien de l'hypothermie puis réchauffement.

### **A) Moment d'induction optimal de l'hypothermie**

L'étendue des dommages cérébraux anoxiques est principalement liée à la durée de l'ischémie [7]. Pour cette raison, la grande majorité des scientifiques pensent que l'hypothermie devrait être induite le plus rapidement possible [76]. Plus l'hypothermie est induite précocement, plus la température cible est atteinte rapidement et meilleures sont les chances d'un résultat favorable. Certains suggèrent même d'initier le refroidissement pendant la procédure de réanimation.

#### **1. Induction de l'hypothermie pendant la phase d'ischémie et la réanimation**

L'hypothermie induite pendant l'ischémie s'est montrée particulièrement protectrice.

Dans des études récentes d'arrêts cardiaques menées par Abella *et al.* chez des souris, l'application de l'hypothermie pendant la réanimation cardiopulmonaire a montré de meilleurs résultats que son application 20 minutes après la reprise de la circulation [3].

Une étude menée par Nozari *et al.* [77] a tenté d'évaluer la fenêtre thérapeutique de l'effet bénéfique d'un refroidissement intra-arrêt cardiaque chez des chiens subissant 60 minutes de fibrillation ventriculaire. La fibrillation ventriculaire était induite puis l'animal laissé en arrêt cardiaque pendant 3 minutes ; les premières mesures de réanimation étaient alors entreprises (massage cardiaque et ventilation) pendant 5 minutes. Deux groupes étaient ensuite formés :

- Un subissant une hypothermie (34°C) précoce (à 10 minutes du début de la FV, en même temps que la deuxième partie de la réanimation par administration de principes actifs et chocs électriques de défibrillation) : n = 9,
- L'autre subissant une hypothermie plus tardive (à 20 minutes du début de la FV) : n = 8.

Le refroidissement était réalisé à l'aide d'une solution de NaCl (0,9%) refroidie et la reperfusion à l'aide d'un shunt cardiopulmonaire artificiel.

Dans le premier groupe (hypothermie précoce), 7 chiens sur 9 ont survécu à 96 heures, dont 5 avec une fonction neurologique normale. Dans le deuxième groupe (hypothermie plus tardive), seul 1 chien sur 8 a survécu jusqu' à 37 heures et présentait de multiples défaillances

organiques. Le nombre de chiens ayant survécu dans ce dernier groupe était donc significativement plus faible que dans le premier ( $p = 0,012$ ).

L'application rapide de l'hypothermie modérée à l'aide d'une solution de NaCl (0,9%) refroidie durant une réanimation cardiopulmonaire prolongée permet donc d'améliorer expérimentalement la survie chez le chien. Parallèlement, un retard dans l'induction du refroidissement réduit fortement son efficacité. D'après Nozari *et al.*, l'hypothermie modérée doit donc être appliquée aussi tôt que possible pendant la réanimation.

D'après l'étude de Kimberly *et al.* [14], l'hypothermie facilite également la défibrillation lors de FV et pourrait donc être bénéfique si elle est induite pendant la réanimation pour traiter des patients d'un arrêt par FV, en particulier ceux présentant une arythmie réfractaire.

Cependant, il est actuellement difficilement réalisable d'induire une hypothermie intra-arrêt chez les grands animaux ou chez les humains à cause du temps que demande la réalisation du refroidissement. A l'avenir, il doit néanmoins devenir possible d'initier l'hypothermie pendant l'arrêt cardiaque en développant d'autres techniques de refroidissement.

## **2. Induction de l'hypothermie pendant la phase précoce de la reperfusion**

Sterz *et al.* ont présenté [90] un modèle canin d'arrêt cardiaque où l'hypothermie modérée (34°C) était initiée immédiatement après le retour de la circulation spontanée (température cible atteinte 30 minutes après et maintenue 90 minutes). Ils ont démontré une amélioration nette des performances neurologiques.

Kuboyama *et al.* [60] ont utilisé un modèle canin d'arrêt cardiaque et le bénéfice cérébral d'une hypothermie modérée était diminué si elle n'était pas induite lors de la phase précoce de la reperfusion. En effet, un retard de 15 minutes dans l'application de l'hypothermie après la reperfusion peut ne pas améliorer les résultats fonctionnels bien que cela puisse réduire légèrement les lésions tissulaires.

Le dogme selon lequel les dommages cérébraux sont irréversibles après 5 minutes d'arrêt cardiaque a été remis en question. Chez l'animal, une majorité de neurones peut en effet rester viables même après 60 minutes d'ischémie cérébrale globale [34]. Certains scientifiques ont donc remis en question le concept de bénéfice par l'hypothermie appliquée uniquement précocement et leurs études ont également montré des bénéfices avec un refroidissement lent et plus tardif [12,29,91].

### 3. Induction de l'hypothermie pendant la phase tardive de la reperfusion

Certains auteurs ont étudié les bénéfices d'une hypothermie différée (Annexe 1) :

- Busto *et al.* [17], Carroll et Beek [21], Coimbra *et al.* [25,26], Buchan et Pulsinelli [16] : leurs études ont été menées sur plusieurs groupes de rats ou de gerbilles traités par une hypothermie modérée (30-34°C), de courte durée (< 8 heures), appliquée immédiatement ou différée de quelques heures. Toutes ces études ont montré une réduction de la perte neuronale dans la région CA1 de l'hippocampe chez les animaux refroidis (même tardivement) par rapport aux groupes non refroidis.

- Colbourne et Corbett [27] ont pu préserver 90% des neurones dans la région CA1 antérieure (30 jours après l'ischémie) lorsqu'ils induisaient une hypothermie (32°C) chez des gerbilles pendant 24 heures, en la débutant 1 heure après une ischémie de 5 minutes. En revanche, cette ischémie entraînait une perte de plus de 95% des neurones dans cette région, lorsqu'elle n'était pas suivie d'hypothermie.

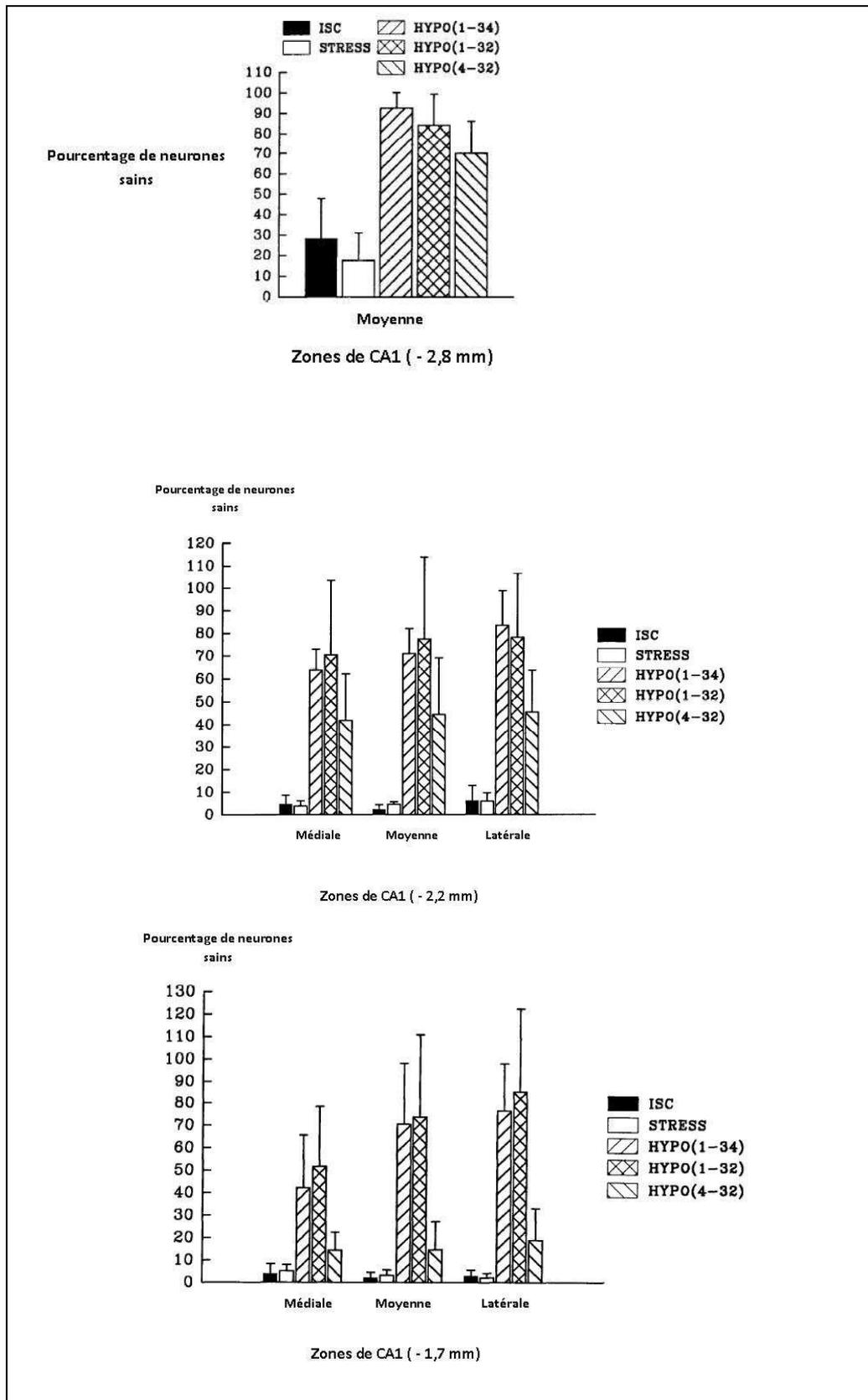
Cependant, une question reste un sujet de controverses : un refroidissement induit aussi tardivement protège-t-il la fonction neurologique à long-terme ? En effet, Dietrich *et al.* (d'après [28]) ont démontré qu'une hypothermie post-ischémique immédiate (3 heures à 30°C) diffère mais ne prévient pas la perte des neurones dans la région CA1 chez des rats (étude sur 2 mois). Cependant, la durée du refroidissement n'était que de 3 heures. Colbourne et Corbett [28] ont donc tenté d'évaluer si une hypothermie (32°C) de 24 heures, induite 1 heure après un épisode ischémique de 5 minutes chez des gerbilles, pouvait réduire la perte neuronale au bout de 6 mois de survie. Plusieurs groupes ont été formés :

- groupe SHAM témoin,
- groupe ISCH subissant l'ischémie mais pas l'hypothermie,
- groupe HYPO (1-32) traité par une hypothermie de 32°C induite 1 heure après l'ischémie,
- groupe HYPO (4-32) traité par une hypothermie de 32°C induite 4 heures après l'ischémie,
- groupe HYPO (1-34) traité par une hypothermie de 34°C induite 1 heure après l'ischémie,
- groupe STRESS subissant l'ischémie ainsi que le même protocole que HYPO (1-32), c'est-à-dire des sprays d'eau et l'aération par des ventilateurs mais sans refroidissement.

Différents tests ont été utilisés pour évaluer le comportement des gerbilles (exploration d'un nouvel environnement, test du labyrinthe) à 5, 10, 30 et 180 jours après l'ischémie. Les résultats obtenus ont été les suivants :

- L'hypothermie induite 1 heure après l'ischémie a fourni un bénéfice fonctionnel persistant. Quand le traitement était débuté 4 heures après l'ischémie, l'amélioration comportementale n'était obtenue qu'au jour 180 ( $p = 0.008$ ) et non aux jours 5, 10 et 30.
- Une analyse histologique a ensuite été réalisée sur différentes régions cérébrales : les zones médiales, moyennes et latérales de la région CA1 (à 1,7 mm caudalement au bregma) ainsi que les zones médiales, moyennes et latérales de la région CA1 dorsale (à 2,2 mm caudalement au bregma), la zone moyenne de CA1 (à 2,8 mm caudalement au bregma) et la zone ventrale de CA1. L'analyse histologique a conduit aux résultats suivants, comme l'illustre la figure 19. Dans le groupe HYPO (1-32), 70% des neurones de CA1 étaient viables à 6 mois. Même si ce chiffre est inférieur à celui obtenu au bout de 30 jours [27], il montre néanmoins une neuroprotection persistante, en particulier dans les régions moyennes et latérales de CA1. La région médiale de CA1 était significativement moins protégée au bout de 6 mois que de 30 jours. Cela suggère que la mort neuronale se poursuit au-delà d'un mois post-ischémie. Dans le groupe HYPO (4-32), 12% des neurones de CA1 étaient viables à 6 mois. Dans le groupe HYPO (1-34), environ 60% des neurones de CA1 étaient viables à 30 jours.

**Figure 19** : Pourcentages de neurones sains dans différentes coupes histologiques de la région CA1 de l'hippocampe dans les différents groupes de gerbilles soumises à un arrêt cardiaque et à une hypothermie concomitante. (Cf. texte pour détail du protocole expérimental) [28]



Ces résultats sont donc en faveur du fait que l'hypothermie post-ischémique peut apporter une neuroprotection efficace à long-terme, à condition que la durée de refroidissement soit suffisante (24 heures). L'hypothermie induite 4 heures après l'ischémie diminue la perte neuronale mais elle est indéniablement moins efficace que lorsqu'elle est induite 1 heure après l'ischémie.

Des résultats similaires furent trouvés par Corbett *et al.* en 1997 [33] sur des gerbilles et par Colbourne *et al.* en 1999 sur des rats [29]. Dans cette dernière étude, une hypothermie de 48 heures débutant 6 heures après 10 minutes d'une ischémie sévère a été appliquée et s'est révélée efficace (contrairement à l'étude de Dietrich *et al.* (d'après [28]) menée également sur des rats mais où l'hypothermie n'était maintenue que 3 heures). Le groupe normotherme présentait une perte presque totale (99%) des cellules dans la région CA1 alors que le groupe hypotherme ne présentait qu'une perte de 14% au bout de 28 jours.

**Plus l'hypothermie est appliquée rapidement après l'ischémie, plus son efficacité est importante [72]. Cependant, même appliquée plus tardivement (dans les 6 heures après l'ischémie), elle induit une amélioration par rapport aux groupes témoins. Il existe donc une fenêtre thérapeutique pendant laquelle l'hypothermie améliore la récupération neurologique [34]. Celle-ci varie selon la profondeur et la durée de l'hypothermie mais également avec la durée et la sévérité de l'ischémie. Ainsi, chez un patient dont la circulation cérébrale a été interrompue pendant un long moment, l'hypothermie thérapeutique sera probablement peu bénéfique, qu'elle soit appliquée rapidement ou de manière différée [44].**

## **B) Les différentes méthodes d'induction et de maintien de l'hypothermie**

Les méthodes de refroidissement sont multiples comme le montre le tableau 6. Parmi les plus utilisées, on distingue les méthodes externes (application d'air froid, de glace ou d'eau refroidie) et les méthodes internes (endovasculaire, perfusion de solutés froids, circulation extracorporelle), plus invasives [34].

### **1. Les méthodes non invasives**

#### ***a) Application de packs de glace***

La méthode la plus simple pour refroidir un patient est l'application de packs de glace à différents endroits, notamment sur le trajet des gros vaisseaux (tête, nuque, aisselles, torse, pli de l'aîne). Placer un drap en coton ou en flanelle entre les packs de glace et la peau du patient permet de minimiser les risques d'engelures. Cette méthode, qui ne nécessite pas d'appareillage spécifique, est peu coûteuse et permet à la fois l'induction et le maintien de l'hypothermie. Cependant, la vitesse de refroidissement est lente [84].

### *b) Application de matelas et couvertures à eau ou air froids circulants*

Le dispositif à air consiste en un matelas avec une couverture qui délivre de l'air froid sur le corps entier. La température est gérée automatiquement par une console externe. Le refroidissement est lent, d'environ 1°C par heure. Ce dispositif, facile à mettre en place, peut aussi être utilisé pour maintenir l'hypothermie et réchauffer les patients [84].

Dans le cas du dispositif à eau, l'eau traverse la couverture en utilisant une pression positive [106]. Pour diminuer la température corporelle à une vitesse optimale, l'équipe médicale doit couvrir 80% du corps du patient avec ces couvertures. On ajoute généralement des packs de glace ou des ventilateurs pour accélérer la chute de température corporelle. Cette technique de refroidissement date des années 1950 et représente probablement la méthode la mieux étudiée. Zeiner *et al.* ont étudié cette technique de refroidissement en 2000 [113]. Le refroidissement était débuté dès l'arrivée à l'hôpital à l'aide de couvertures véhiculant de l'eau refroidie (4°C) et placées à l'intérieur d'un coussin d'air pour éviter le contact direct de la couverture avec la peau du patient. Parallèlement, la tête et le corps du patient étaient refroidis par un matelas véhiculant un flux d'air froid constant. La température cible (33°C) était atteinte 4 heures après le début du refroidissement, soit 287 minutes après l'arrêt cardiaque et le refroidissement était poursuivi pendant 24 heures. Suite à ce protocole, les patients ne présentaient pas de complication majeure qui pourrait être directement liée au traitement par l'hypothermie. Cette étude montre donc la faisabilité et l'innocuité d'un refroidissement modéré par application de couvertures à circulation d'eau froide.

### *c) Autres méthodes non invasives de refroidissement*

D'autres techniques externes de refroidissement existent comme :

- Immersion du corps du patient dans de l'eau refroidie : cette technique permet un refroidissement très rapide mais est inutilisable en pratique chez des patients en réanimation [84],
- Application d'un casque réfrigérant : il contient une solution aqueuse de glycérol et est réfrigéré jusqu'à la température de -4°C [45],
- Ventilateurs, etc. ...

### *d) Avantages et limites de la majorité des techniques externes de refroidissement*

Les techniques externes de refroidissement sont simples à mettre en place, elles diminuent la température du patient par refroidissement de la peau et ne nécessitent aucune insertion de matériel dans le corps du patient. Elles présentent cependant certaines limites :

- Les couvertures véhiculant de l'eau peuvent fuir et représenter un risque d'électrocution. Elles nécessitent donc un suivi permanent [106].

- Ces différentes techniques peuvent également être à l’origine d’engelures d’où la nécessité d’intercaler une serviette par exemple entre les packs de glace et la peau du patient.
- Couvrir le patient avec des packs de glace ou des couvertures de refroidissement pendant la réanimation peut gêner l’équipe médicale.
- Les couvertures refroidissent le patient de façon imprécise : la température cible est souvent dépassée (en-dessous de 32°C), la température corporelle peut fluctuer au détriment de la santé du patient, le réchauffement est trop rapide et peut être responsable de pics de pression intracrânienne entraînant des lésions cérébrales sévères pouvant aller jusqu’à la mort du patient [106].
- La chute de la température centrale est lente : diminution de 0,9°C par heure lors de l’utilisation de packs de glace [12], 0,3°C par heure lors d’un refroidissement par couvertures d’air froid [91]. Or les résultats neurologiques pourraient encore être améliorés si l’hypothermie était induite pendant la réanimation ou immédiatement après la reprise d’une circulation spontanée (Cf. 2<sup>ème</sup> partie II.A).

*e) Application de coussins à eau adhésifs*

Récemment, une nouvelle technique non invasive a été mise en application par Mayer *et al.* pour contrôler la fièvre chez des patients présentant un état neurologique critique. Cette technique s’appuie sur l’usage du dispositif Arctic Sun® [7,106].

Ce mécanisme comprend une série de coussins adhésifs (Figure 20) recouverts d’hydrogel dans lesquels circule de l’eau à pression négative dont la température est contrôlée (entre 4°C et 42°C).

**Figure 20** : Photographies présentant les différentes étapes de la pose des coussins du dispositif Arctic Sun® (source : <http://medivance.com/>)



Comme l'eau est tirée plutôt que poussée, le risque de fuites diminue. Les coussins recouvrent 40% de la surface corporelle et ne gênent donc pas les manipulations médicales.

De plus, la température est régulée automatiquement par une console externe (Figure 21) et permet une chute thermique plus rapide (1,5°C par heure) et une précision de 0,2°C avec un suivi médical minimal.

Cette technique de refroidissement de surface semble être plus efficace que les couvertures conventionnelles, en particulier face à une élévation réfractaire de température. En outre, le refroidissement régulier et précis évite les pics de pression intracrânienne.

Le seul inconvénient de cette technique est le risque de lésions cutanées d'une fréquence de 1/10 000 [7].

**Figure 21** : Photographie de la console externe de l'Arctic Sun® permettant la régulation de la température (source : <http://medivance.com/>)



*f) Application de plaques de métal refroidies*

Les techniques de refroidissement externes ont l'avantage de ne pas être invasives. Cependant, la plupart d'entre elles (couvertures à air/eau, coussins, matelas, ...) ne peuvent être utilisés qu'en contexte hospitalier car elles nécessitent un apport d'énergie (les packs de glace n'ayant qu'une capacité de refroidissement limitée). Bayagan *et al.* [9] ont donc développé un mécanisme externe de refroidissement ne nécessitant pas d'apport énergétique, leur objectif étant que l'hypothermie soit induite pendant l'arrêt cardiaque par les aides-soignants : il s'agit de plaques de métal de différentes tailles refroidies à  $-20^{\circ}\text{C}$  et attachées à la peau à l'aide d'un filet en silicone. Dans cette étude menée chez des porcs, chaque surface de peau de  $0,5-0,6\text{ m}^2$  était couverte de 15-17 plaques de dimensions  $10 \times 35\text{ cm}$ . Lors d'un arrêt cardiaque, la vitesse de refroidissement est de  $4,1^{\circ}\text{C}/\text{heure}$ . Lors d'une circulation spontanée, elle est de  $9,3^{\circ}\text{C}/\text{heure}$  et significativement augmentée ( $p = 0,003$ ) par rapport à un groupe qui aurait été refroidi à l'aide de packs de glace, d'alcool et de ventilateurs. Aucune lésion cutanée n'a été observée chez les porcs suite à cette étude. Cette technique est donc efficace pour induire une hypothermie. Cependant, la durée de refroidissement n'ayant été que de 1 heure dans cette étude, d'autres études sont indispensables pour savoir si ces plaques sont capables de maintenir une hypothermie pendant plusieurs heures.

## 2. Les méthodes invasives

### a) Perfusion intraveineuse d'un fluide refroidi

Bernard *et al.* [11] se sont demandés si la perfusion d'un liquide refroidi serait une technique sûre et rapide pour induire une hypothermie après un arrêt cardiaque. Vingt-deux patients ont donc été refroidis à l'aide d'une perfusion rapide d'un volume important (30 mL/kg sur 30 minutes) de cristalloïdes à 4°C. Ce liquide était introduit via une canule périphérique ou un cathéter dans la veine fémorale puis des packs de glace prenaient le relais pour diminuer et maintenir la température corporelle à 33°C. Suite à la perfusion, la température centrale des patients avait significativement chuté : de 35,5°C à 33,8°C en 30 minutes (vitesse de refroidissement = 3,4°C par heure). Parallèlement, une amélioration significative de la pression artérielle moyenne, de la fonction rénale et des analyses acido-basiques avaient été observées et aucun œdème pulmonaire n'a été décrit.

Kim *et al.* [56] ont étudié les effets sur la température et les paramètres hémodynamiques d'une perfusion de 2 litres de NaCl (0,9%) à 4°C administrée en 20 à 30 minutes via une veine périphérique. Ils ont formé deux groupes :

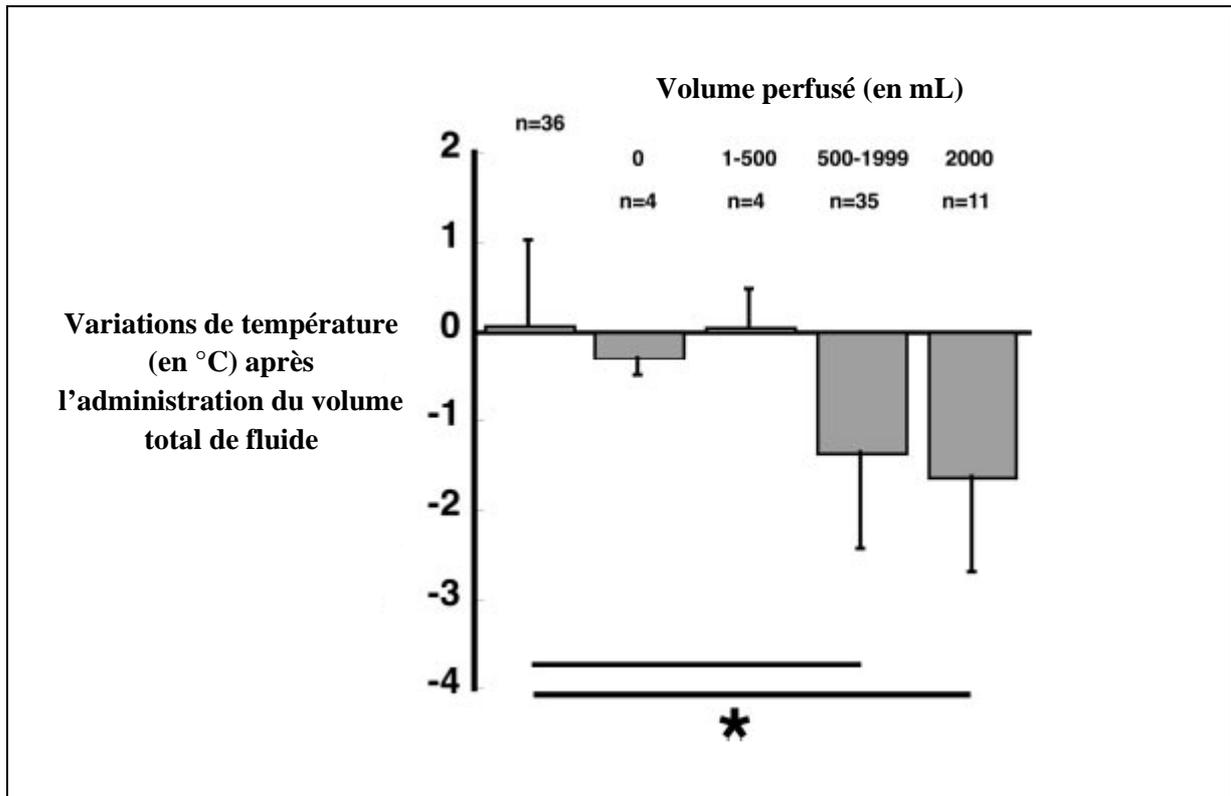
- Un dont le maintien de l'hypothermie pendant 24 heures fut passif à l'aide de ventilateurs,
- Un dont le maintien de l'hypothermie pendant 24 heures fut actif : blocage neuromusculaire par injection de vecuronium avant la perfusion, application de couvertures de refroidissement à la fin de la perfusion.

Dans les 30 premières minutes, une chute de 1,7°C fut observée pour le groupe à refroidissement actif, de 1,1°C pour le groupe à refroidissement passif.

Les paramètres contrôlés (pressions sanguines diastolique et systolique, fréquence cardiaque, paramètres biochimiques, hématologiques et électrolytiques) n'ont pas connu de variation importante 12 heures après la perfusion.

Dans l'étude de Kim *et al.* réalisée en 2007 [57], les patients reçurent une quantité plus ou moins importante (de 0 à 2 litres) d'une solution de NaCl (0,9%) refroidie à 4°C, l'hypothermie étant poursuivie à l'hôpital à l'aide d'un refroidissement de surface (Figure 22).

**Figure 22** : Variations de température observées en fonction de la quantité de fluide (à 4°C) administré par voie IV chez 54 patients dans l'étude de Kim *et al.* [57]



D'après Kim *et al.* [57], plus la quantité de liquide perfusé est importante, plus la chute de température est grande. La perfusion IV de fluide refroidi est donc efficace pour diminuer la température avant l'arrivée à l'hôpital. Les auteurs n'ont pas observé d'effet néfaste significatif sur la pression artérielle systémique, la fréquence cardiaque ou l'apparition d'œdème pulmonaire.

Ces trois études montrent donc que la perfusion rapide d'un liquide refroidi (solution saline ou Ringer lactate) a l'avantage de refroidir rapidement le corps du patient avec un risque minimal. En revanche, cette technique de refroidissement ne permet pas de maintenir l'hypothermie thérapeutique. En effet, dans l'étude de Kliegel *et al.* menée en 2006 [58], la température cible était atteinte chez 65% des patients suite à l'administration de 30 mL/kg/30 minutes de cristalloïdes à 4°C. Cependant, malgré des administrations répétées de fluide refroidi (10 mL/kg/6h), le maintien de cette température n'était possible que chez 15% des patients refroidis. Ainsi, un relais par une autre technique de refroidissement est nécessaire lors d'un protocole d'hypothermie thérapeutique.

### b) Refroidissement endovasculaire

Le refroidissement endovasculaire est une autre méthode sûre pour induire l'hypothermie thérapeutique chez les survivants d'arrêt cardiaque [50]. La méthode consiste classiquement à insérer dans la veine cave inférieure par voie veineuse fémorale un cathéter doté d'une enveloppe externe et d'un capteur permettant de mesurer la température centrale. Dans l'enveloppe circule du sérum physiologique dont la température est contrôlée par l'intermédiaire d'un module extracorporel qui, grâce à l'analyse continue de la température centrale, adapte la température de refroidissement ou de réchauffement [84].

Holzer *et al.* [50] ont étudié entre 1991 et 2004 l'efficacité et l'innocuité de ce type de refroidissement : 941 patients ont reçu une réanimation standard, 97 ont été traités par l'hypothermie (refroidis à 33°C pendant 24 heures). La diminution de la température a été rapide (1,2°C par heure), la survie augmentée (69% contre 50% dans le groupe ayant été réanimé sans hypothermie) et les résultats neurologiques meilleurs (53% de bons résultats contre 34%). Parallèlement, à part une bradycardie, aucune complication ne fut notée.

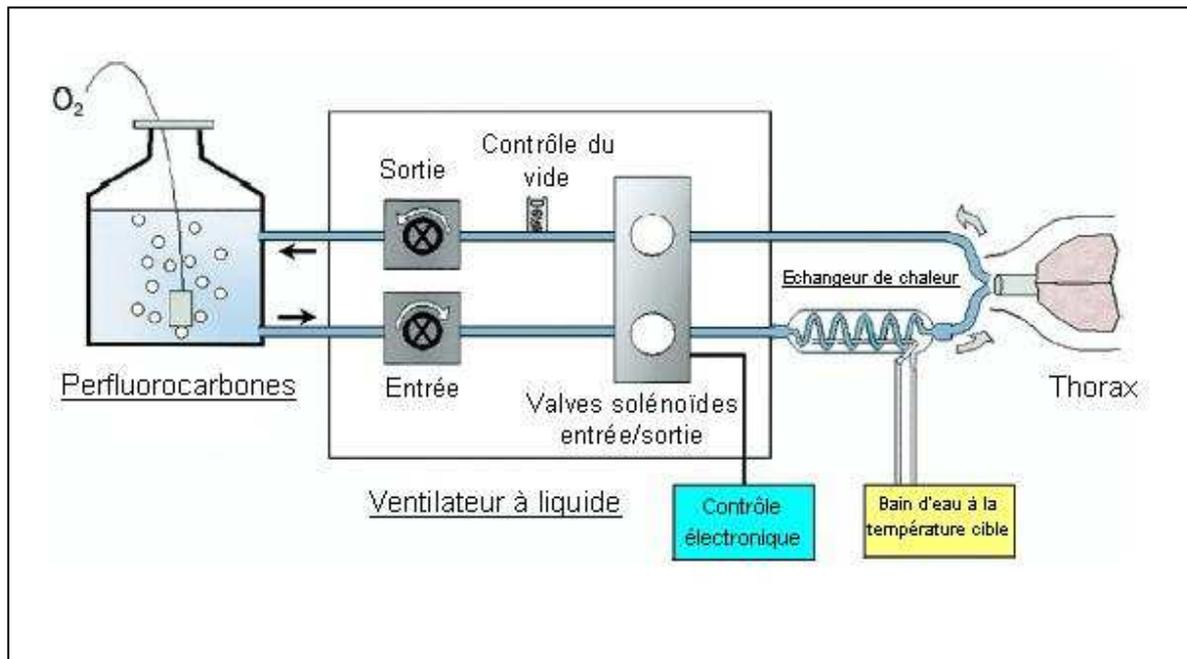
De plus, dans cette étude, les patients traités par l'hypothermie ont subi un arrêt cardiaque pouvant avoir une origine variée et présentaient d'autres rythmes initiaux que la fibrillation ou la tachycardie ventriculaire. Cette technique peut donc également être utilisée sur une catégorie plus large de patients.

Un avantage supplémentaire du refroidissement endovasculaire est la possibilité d'adapter les vitesses de réchauffement individuellement et donc de l'adapter aux étiologies variées de dommages ischémiques.

### c) Ventilation liquide [65,93]

Bien que l'hypothermie induite en une ou plusieurs heures soit neuroprotectrice après un arrêt cardiaque, des méthodes plus rapides pour atteindre la température souhaitée pourraient apporter un effet plus marqué. Par exemple, dans le contexte de la cardioprotection contre l'infarctus du myocarde, la température cible doit être atteinte rapidement pour diminuer la durée d'ischémie normotherme. Tissier *et al* [93] ont utilisé la ventilation liquide totale chez des lapins pour réduire rapidement leur température corporelle (Figure 23).

**Figure 23** : Représentation schématique du montage pour induire un refroidissement par ventilation liquide [93]



La température de l'atrium gauche chez les lapins ayant subi une ventilation liquide totale avec des solutions refroidies de perfluorocarbones a atteint  $32,4 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$  en 5 minutes. La réduction de taille de l'infarctus après ischémie-reperfusion était alors de 90%. L'hypothermie pendant uniquement la reperfusion s'est en revanche, montrée inefficace.

La ventilation liquide se sert des propriétés uniques des perfluorocarbones, composés stables et inertes avec une faible tension de surface, qui dissolvent une grande quantité de gaz respiratoires à la pression atmosphérique et à la température corporelle. L'importante solubilité de l'oxygène et du dioxyde de carbone ainsi que la faible tension de surface permet des échanges gazeux efficaces. En outre, grâce à ces atomes de fluor riches en électrons protégeant la chaîne carbonée sous-jacente, les perfluorocarbones ne réagissent pas avec les tissus vivants et présentent une très faible toxicité.

L'utilisation seule des perfluorocarbones (ventilation liquide totale) fournit des échanges thermiques et une stabilité plus efficaces que la ventilation liquide partielle (mélange d'air et de perfluorocarbones).

Avec cette méthode, l'efficacité du refroidissement est comparable à des celui induit par une circulation extracorporelle et meilleure qu'avec une technique endovasculaire.

En résumé, cette technique de refroidissement pourrait être intéressante pour induire une hypothermie en quelques minutes chez des patients réanimés d'un arrêt cardiaque pour limiter la taille de l'infarctus lorsqu'il est la cause de l'ACR. Ces effets cardioprotecteurs peuvent être additifs à la neuroprotection observée quand l'hypothermie est induite sur plusieurs

heures. Cependant, la ventilation liquide totale n'a pas encore été étudiée chez l'homme dans ce contexte à cause du manque de ventilateur liquide adapté à l'homme à l'heure actuelle.

Certaines études ont cependant rapportés quelques effets néfastes de la ventilation liquide totale par rapport à l'utilisation d'une ventilation conventionnelle : hypoxie, hypotension transitoire [93], pneumothorax. En effet, dans un poumon sain, la ventilation liquide peut dégrader les échanges gazeux si elle est partielle, en créant des disparités ventilation/perfusion et en perturbant le fonctionnement normal du poumon. On pourrait néanmoins minimiser ces éventuelles complications en utilisant la ventilation liquide pour induire une hypothermie cardiaque rapide pendant les premières heures critiques de l'ischémie myocardique, puis mettre en place une autre méthode pour maintenir l'hypothermie.

#### *d) Autres méthodes internes de refroidissement*

Le refroidissement corporel par **lavage péritonéal ou pleural** est également possible. Lorsque 2 litres de solution de Ringer lactate à 10°C sont administrés en 1 minute dans la cavité péritonéale [109] de chiens (en complément à des packs de glace placés autour de la tête), laissés 5 minutes puis drainés, la température cérébrale chute de 0,3°C/minute et la température centrale de 0,6°C/minute pour atteindre 34°C en quelques minutes (11 et 7 minutes respectivement). Avec l'ajout de ventilateurs, cette température est maintenue 12 heures. Cependant, le manque d'études sur le sujet et l'existence de méthodes de refroidissement moins invasives peuvent expliquer que cette technique soit très peu utilisée.

D'autres méthodes consistent en la **circulation extracorporelle du sang**, autorisant la perfusion rapide de liquide refroidi, l'oxygénation du sang pendant la réanimation et l'administration rapide de molécules par voie intraveineuse. Ces mécanismes de refroidissement sont les plus rapides pour induire l'hypothermie thérapeutique mais présentent d'importantes difficultés logistiques. Ils ne sont donc utilisés que dans de grands centres médicaux où les appareils et l'équipe sont disponibles 24 h/24 [7].

L'**administration en bolus de liquide refroidi dans la veine jugulaire ou dans l'artère carotidienne** est une autre méthode de refroidissement interne qui autorise un refroidissement cérébral sélectif rapide. Lorsque 15 mL/kg de solution saline à 4°C sont administrés en 1 minute dans les artères carotidiennes de chiens, la température cérébrale chute de 3,7°C en 1 minute et est maintenue sous 34°C pendant 6,5 minutes [52]. Parallèlement, la température centrale reste au-dessus de 35°C. L'avantage d'une technique de refroidissement sélectif est donc de pouvoir diminuer la température cérébrale sans que la température centrale ne chute trop. Cependant, la pose du cathéter artériel carotidien n'est pas sans risque (hémorragie, embolie gazeuse, infarctus cérébral, compression des voies respiratoires par un hématome, ...). Cette technique ne pourra être utilisée en clinique que lorsque des mécanismes de cathétérisation rapide et sans risque se développeront.

D'autres techniques ont également été utilisées pour refroidir sélectivement le cerveau tels que le **shunt fémoro-carotidien** ou l'**hypothermie par administration cérébrale ventriculaire**. Cependant, ces techniques invasives ont des applications très limitées en clinique actuellement.

**Tableau 6** : Principales méthodes disponibles pour induire et maintenir l'hypothermie thérapeutique (D'après [34,84])

<b>TECHNIQUES DE REFROIDISSEMENT EXTERNE</b>	<b>VITESSE DE REFROIDISSEMENT (°C/h)</b>	<b>MAINTIEN DE L'HYPOTHERMIE</b>	<b>RESPECT DES OBJECTIFS DE TEMPERATURE CIBLE</b>
Contrôle de la température ambiante, exposition de la peau (déshabillage)	Lent	0	0
Eponges de bain, sprays d'alcool ou d'eau	Lent	+/-	0
Packs de glace	0,3 à 1,5	++	0
Ventilateur	Lent	+/-	0
Couvertures/matelas à air	0,2-0,3	+/-	+/-
Couvertures/matelas à eau	0,3 à 1,3	++	+
Couvertures adhésives (patchs, gel) à eau	0,8 à 1,5	+++	+++
Casque réfrigérant	0,5 à 0,7	+	+/-
Immersion (bain froid)	6,6 à 9,3	+++	+/-
Lits spéciaux de refroidissement (liquide circulant)	1,5 à 3	+++	+
Plaques de métal	4,1 à 9,3	?	?

<b>TECHNIQUES DE REFROIDISSEMENT INTERNE</b>	<b>VITESSE DE REFROIDISSEMENT (°C/H)</b>	<b>MAINTIEN DE L'HYPOTHERMIE</b>	<b>RESPECT DES OBJECTIFS DE TEMPERATURE CIBLE</b>
Perfusion de liquide froid	0,6 à 3,4	0	0
Cathéter endovasculaire	0,7 à 4,5	+++	+++
Ventilation liquide	Très rapide (expérimental)	+++	?
Circulation extracorporelle : shunt cardio-pulmonaire, shunt fémoro-carotidien	> 4	+++	+++
Irrigation/lavage péritonéal ou pleural	0,3°C/min	++	?
Refroidissement cérébral sélectif par voie nasale (glace, liquide ou gaz)	?	?	?
Flush dans la veine jugulaire ou dans l'artère carotidienne	6°C en 2 minutes (dans l'artère carotidienne)	0	0
Hypothermie par administration cérébrale intraventriculaire	?	?	?

*Le maintien de l'hypothermie est exprimé en impossible (0), peu efficace (+/-), efficace (+ à +++ en fonction de l'efficacité croissante)*

Il existe donc de nombreux moyens pour induire et maintenir l'hypothermie chez des patients dans le coma suite à un arrêt cardiaque. Cependant, cette diminution de température corporelle n'est ni aisée ni sans risque. De multiples études se sont focalisées sur une méthode unique et ont montré qu'elle était efficace et sûre pour induire une hypothermie tandis que peu ont comparé ces différentes techniques entre elles.

### 3. Comparaison des différentes techniques de refroidissement

Une étude menée par Hoedemaekers *et al.* en 2007 [48] a comparé pour la première fois, l'efficacité de différents dispositifs commercialisés de refroidissement chez des patients présentant des lésions neurologiques d'origine diverse. Cinq groupes de 10 patients ont été formés : dans chaque groupe, 5 patients ont été traités par l'hypothermie (température cible : 33°C). Cinq autres patients ont été maintenus à 37°C (groupe témoin). A chaque groupe était attribuée une méthode de refroidissement différente :

- Refroidissement conventionnel : perfusion rapide de 30 mL/kg de Ringer lactate à 4°C suivie d'un refroidissement à l'aide de packs de glace,
- Couvertures à eau : deux couvertures de 1,1 m<sup>2</sup> chacune placées sous et dessus le corps du patient, ainsi qu'une couverture de 0,15 m<sup>2</sup> sous la tête du patient, toutes étant connectées à un système de contrôle de la température,
- Couverture à air : une simple couverture de 1,9 m<sup>2</sup> ne pouvant pas être connectée à un système de contrôle de la température, celle-ci étant alors réglée manuellement à la température la plus basse, c'est-à-dire 10°C,
- Coussins adhésifs à eau recouverts d'hydrogel : quatre coussins placés au niveau du dos, de l'abdomen et des deux cuisses, connectés à un thermostat automatique contrôlant la température de l'eau circulant dans les coussins,
- Système d'échange de chaleur endovasculaire : cathéter inséré dans la veine cave inférieure via la veine fémorale droite ou gauche.

L'équipe a effectué différentes mesures dans chaque groupe : vitesse de refroidissement, pourcentage de temps pendant lequel la température corporelle du patient diffère de plus de 0,2°C de la température souhaitée, déviation moyenne de la température par rapport à la température cible. De plus, ils ont recherché la présence d'éventuels effets néfastes (hypotension, arythmies, lésions cutanées).

La vitesse de refroidissement (pour atteindre une température de 33°C dans le groupe en hypothermie et une température de 37°C dans le groupe en normothermie) diffère selon la méthode utilisée et est significativement plus élevée chez les patients refroidis à l'aide de couvertures ou de coussins à eau ou d'un cathéter endovasculaire par rapport aux patients

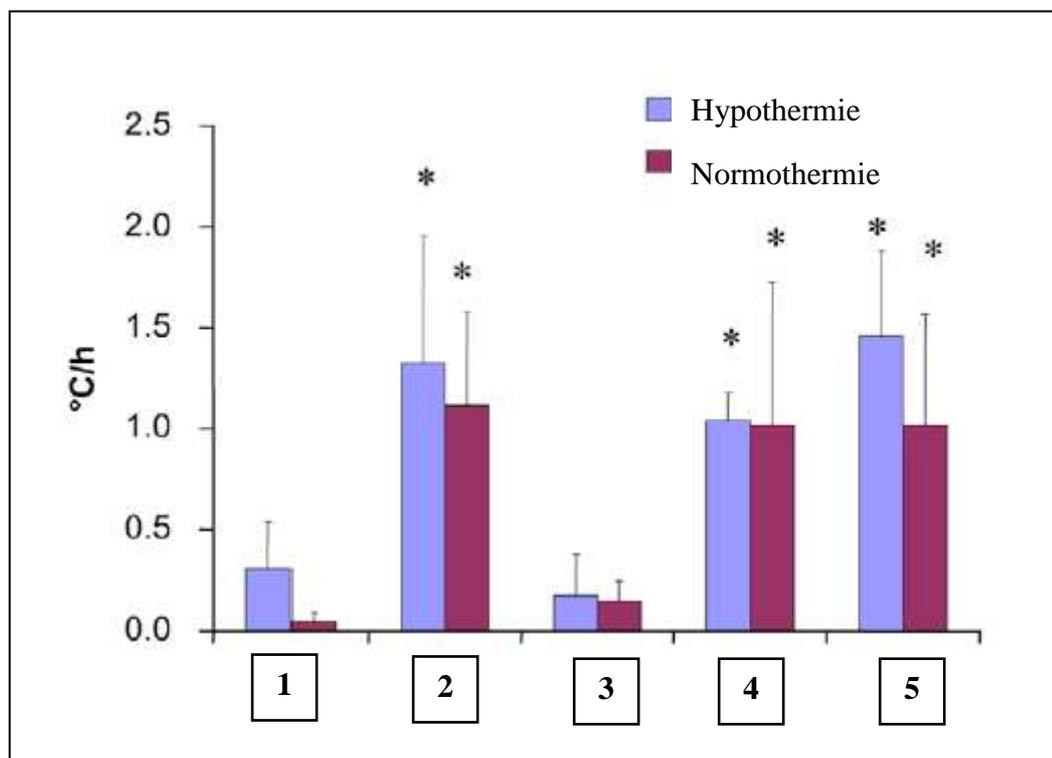
refroidis à l'aide de couvertures à air ou de la méthode conventionnelle (Tableau 7 et figure 24).

**Tableau 7** : Vitesse de diminution de la température corporelle chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement pour atteindre la température cible (D'après [48]).

METHODE DE REFROIDISSEMENT	VITESSE DE REFROIDISSEMENT (en °C/h)
<b>GROUPE EN HYPOTHERMIE (température cible = 33°C) :</b>	
Méthode conventionnelle (1)	0,32 ± 0,24°C
Couvertures à eau (2)	1,33 ± 0,63°C *
Couverture à air (3)	0,18 ± 0,20 °C
Coussins à eau recouverts d'hydrogel (4)	1,04 ± 0,14°C*
Système endovasculaire (5)	1,46 ± 0,42°C*
<b>GROUPE EN NORMOTHERMIE (température cible = 37°C) :</b>	
Méthode conventionnelle (1)	0,06 ± 0,05°C
Couvertures à eau (2)	1,12 ± 0,46 °C*
Couverture à air (3)	0,15 ± 0,10°C
Coussins à eau recouverts d'hydrogel (4)	1,02 ± 0,71 °C*
Système endovasculaire (5)	1,02 ± 0,55°C*

\*,  $p < 0,05$  vs. méthode conventionnelle et couvertures à air

**Figure 24 :** Vitesse de diminution de la température corporelle chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement (notées de 1 à 5 et correspondant aux numéros mentionnés dans le tableau 7) pour atteindre la température cible (D'après [48]).



Un refroidissement supplémentaire après échec du traitement était nécessaire chez certains patients du groupe refroidi avec les couvertures à air. L'échec du traitement, défini comme l'impossibilité d'atteindre la température cible dans les 24 heures, se produisit pour des patients refroidis à l'aide de la méthode conventionnelle et avec les couvertures à air.

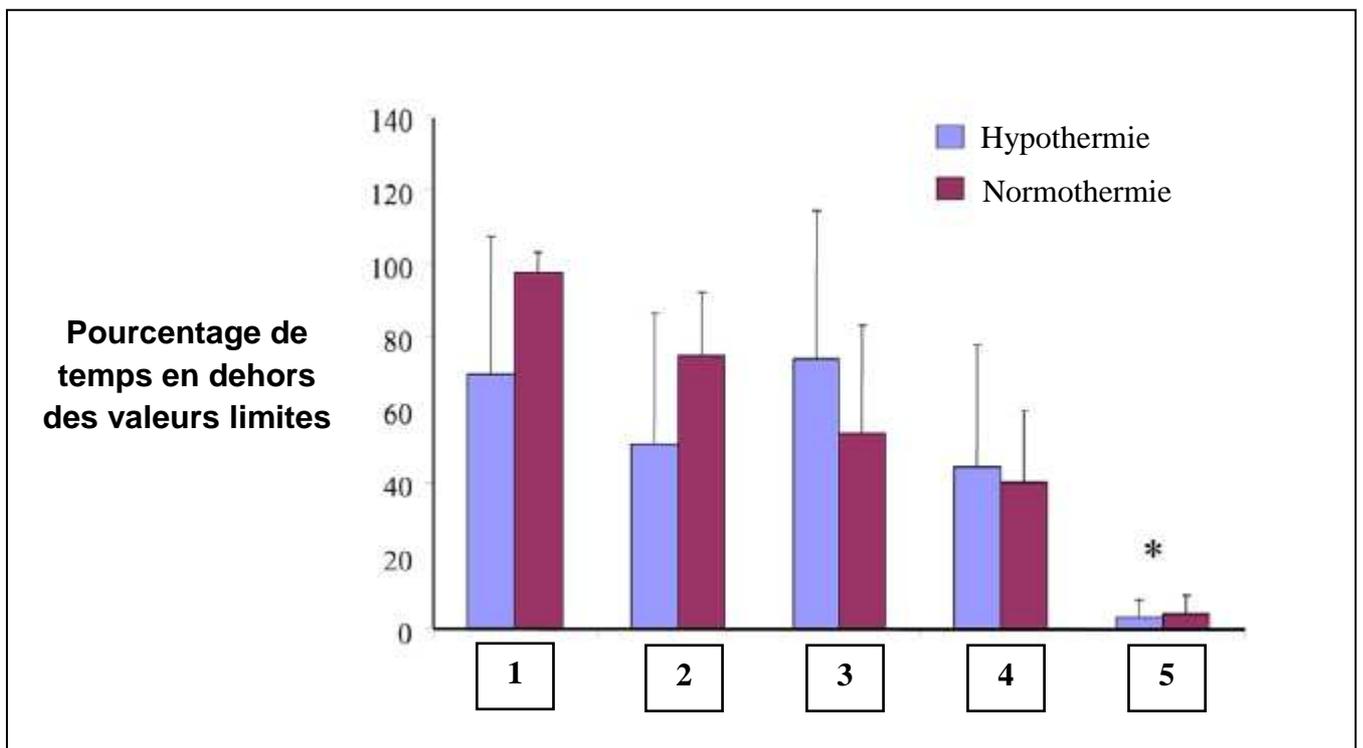
Comparé aux autres méthodes, le refroidissement à l'aide du cathéter endovasculaire était plus fiable pour maintenir la température du patient aux alentours de la température cible (Tableau 8 et figure 25).

**Tableau 8** : Temps pendant lequel la température corporelle diffère de plus de 0,2°C de la température cible au cours de la phase de maintien de l'hypothermie ou de la normothermie chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement. (D'après [48]).

METHODE DE REFROIDISSEMENT	TEMPS PENDANT LEQUEL LA TEMPERATURE DIFFERE DE PLUS DE 0,2°C DE LA TEMPERATURE CIBLE (EN % DE LA DUREE DE MAINTIEN DE L'HYPOTHERMIE)
<b>GROUPE EN HYPOTHERMIE (température cible = 33°C) :</b>	
Méthode conventionnelle (1)	69,8 ± 37,6 %
Couvertures à eau (2)	50,5 ± 35,9 %
Couverture à air (3)	74,1 ± 40,5 %
Coussins à eau recouverts d'hydrogel (4)	44,2 ± 33,7 %
Système endovasculaire (5)	3,2 ± 4,8%*
<b>GROUPE EN NORMOTHERMIE (température cible = 37°C) :</b>	
Méthode conventionnelle (1)	97,4 ± 5,8 %
Couvertures à eau (2)	74,8 ± 17,4 %
Couverture à air (3)	53,6 ± 29,5 %
Coussins à eau recouverts d'hydrogel (4)	40,2 ± 19,5%
Système endovasculaire (5)	4,2 ± 5,1 %*

\*,  $p < 0,05$  vs. autres méthodes de refroidissement

**Figure 25** : Temps pendant lequel la température corporelle diffère de plus de 0,2°C de la température cible au cours de la phase de maintien de l’hypothermie ou de la normothermie chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement (notées de 1 à 5 et correspondant aux numéros mentionnés dans le tableau 8) (D’après [48]).



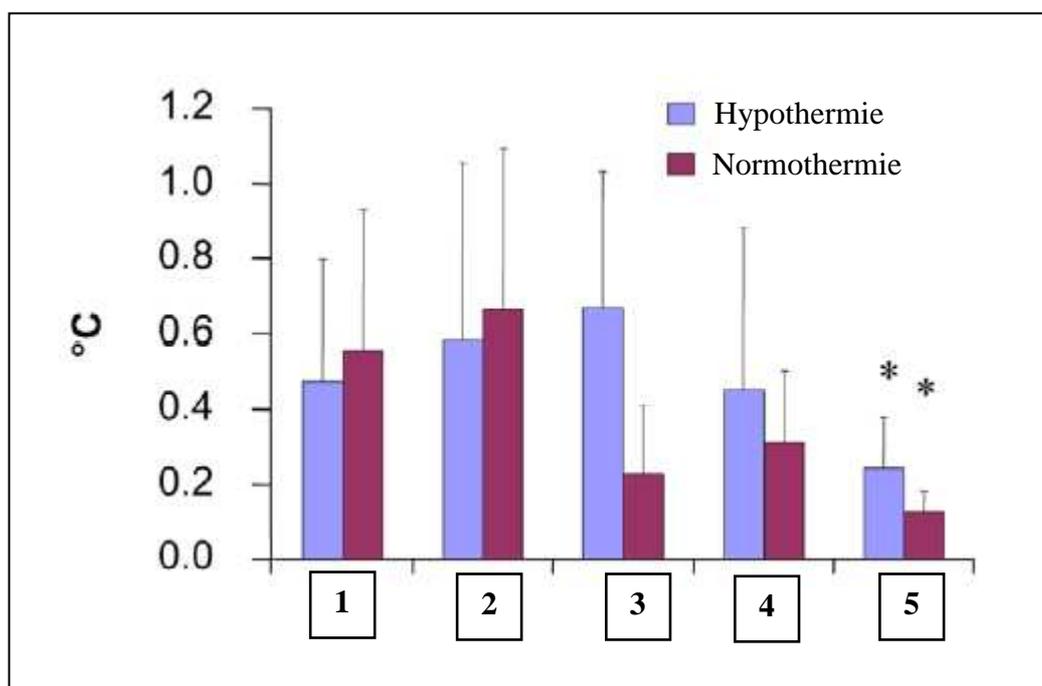
La déviation moyenne de la température par rapport à la température cible est significativement moins importante chez les patients refroidis par un cathéter endovasculaire (Tableau 9 et figure 26).

**Tableau 9** : Ecart moyen de température corporelle par rapport à la température cible pendant la phase de maintien de l’hypothermie ou de la normothermie chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement. (D’après [48]).

METHODE DE REFROIDISSEMENT	ECART MOYEN DE TEMPERATURE PAR RAPPORT A LA TEMPERATURE CIBLE
<b>GROUPE EN HYPOTHERMIE (température cible = 33°C) :</b>	
Méthode conventionnelle (1)	0,48 ± 0,3°C
Couvertures à eau (2)	0,58 ± 0,47°C
Couverture à air (3)	0,67 ± 0,36°C
Coussins à eau recouverts d’hydrogel (4)	0,45 ± 0,42°C
Système endovasculaire (5)	0,24 ± 0,14°C*
<b>GROUPE EN NORMOTHERMIE (température cible = 37°C) :</b>	
Méthode conventionnelle (1)	0,56 ± 0,38°C
Couvertures à eau (2)	0,66 ± 0,43°C
Couverture à air (3)	0,23 ± 0,18°C
Coussins à eau recouverts d’hydrogel (4)	0,31 ± 0,19°C
Système endovasculaire (5)	0,13 ± 0,06°C*

*\*, p<0,05 vs. autres méthodes de refroidissement*

**Figure 26 :** Ecart moyen de température corporelle par rapport à la température cible pendant la phase de maintien de l'hypothermie ou de la normothermie chez des patients soumis à différentes méthodes de refroidissement (notées de 1 à 5 et correspondant aux numéros mentionnés dans le tableau 9). (D'après [48]).



Dans l'étude expérimentale de Hoedemaekers *et al.* [48], aucun effet néfaste n'est significativement associé à une méthode de refroidissement spécifique.

Certaines données de cette étude contrastent avec les études précédentes [11], notamment en ce qui concerne la vitesse de refroidissement à l'aide de couvertures à eau par rapport à la méthode conventionnelle (avec perfusion d'un liquide refroidi). En effet, dans l'étude de Bernard *et al.* [11], la perfusion de liquide refroidi permet un refroidissement de 3,4°C par heure alors qu'il n'est que de 0,32°C par heure dans l'étude de Hoedemaekers *et al.* [48]. Cette variation peut provenir de l'utilisation de couvertures de taille particulièrement importante (surface totale de 2,35 m<sup>2</sup>). De plus, la vitesse de la perfusion n'était pas indiquée dans le protocole de cette étude, alors qu'elle était de 30 minutes dans l'étude de Bernard *et al.* [11].

Malgré ces divergences, le refroidissement par cathéter endovasculaire avec un système de régulation automatique de la température semble être un mécanisme particulièrement efficace pour induire rapidement et maintenir de façon stable l'hypothermie.

**Bien qu'il soit difficile de conclure quant à la procédure la plus efficace pour induire et maintenir l'hypothermie, toutes ces méthodes (refroidissement de surface [12,91], refroidissement endovasculaire [50], perfusion rapide [57]) ont fait l'objet de démonstration de faisabilité et d'innocuité chez l'animal et/ou l'homme. L'association de différentes techniques, comme la perfusion de solutés froids suivie d'une méthode endovasculaire ou externe [56] pourrait assurer un refroidissement plus rapide et plus stable.**

Avant de débiter un protocole d'hypothermie thérapeutique, il est nécessaire de s'interroger sur les avantages et les inconvénients de chaque technique et de choisir une méthode adaptée au patient et à la structure médicale. En effet, il faut tenir compte [34] :

- Du coût d'acquisition (important pour les appareils de refroidissement endovasculaire et les couvertures),
- Du caractère invasif ou non,
- Du caractère sélectif (cérébral) ou non,
- De la facilité de mise en œuvre,
- De la gêne occasionnée pour l'équipe de réanimation,
- Du délai d'obtention de la température cible et de la vitesse de refroidissement,
- De la précision dans l'induction de l'hypothermie, de la stabilité et du maintien de la température cible,
- Du contrôle précis du réchauffement,
- Des effets secondaires (brûlures cutanées pour les packs de glace) et contre-indications potentielles (surcharge vasculaire possible pour les perfusions de liquide refroidi).

#### **4. Les techniques complémentaires**

##### *a) Lutte contre les frissons*

La réponse initiale d'un organisme homéotherme à un refroidissement externe est la production de chaleur corporelle par apparition de frissons et activation du système sympathique : la vasoconstriction est importante, la consommation d'oxygène et la pression artérielle augmentent alors que la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, le débit cardiaque tendent à diminuer [108]. Les frissons rendent alors plus difficile et plus longue l'atteinte de la température cible. L'acidose métabolique peut exacerber les conséquences de l'ischémie.

Le frisson constitue donc la principale gêne à la réalisation et au maintien de l'hypothermie thérapeutique, que le patient soit éveillé ou sous anesthésie. L'inhibition du frisson est un objectif systématiquement associé à la réalisation de l'hypothermie thérapeutique. Différents principes actifs peuvent être utilisés [84] :

- Les myorelaxants sont les plus efficaces pour prévenir les frissons chez un patient sédaté : vecuronium, atracurium, rocuronium ou pancuronium,

- Les opioïdes comme la morphine, le fentanyl ou l'alfentanil,
- Les  $\alpha$ 2-agonistes comme la clonidine qui permet une meilleure tolérance de l'hypothermie en diminuant les seuils de déclenchement de la vasoconstriction cutanée et du frisson,
- Les molécules agissant sur les récepteurs à la sérotonine comme le tramadol ou le néfopam,
- Les anticholinestérasiques.

*b) Autres principes actifs utilisables pendant l'hypothermie*

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont les médicaments les plus utilisés en pratique courante pour lutter contre l'hyperthermie et peuvent participer à l'induction d'une hypothermie. L'efficacité de ces produits paraît assez faible et ils doivent uniquement être considérés comme des traitements complémentaires aux autres techniques d'hypothermie [84].

**C) Choix de la température cible et de la durée optimale du refroidissement**

**1. Les différents types d'hypothermie**

L'hypothermie peut être qualifiée différemment en fonction de la température corporelle :

- Hypothermie légère : 34,5 à 36,5°C,
- Hypothermie modérée : 30 à 34,5°C,
- Hypothermie sévère : 28 à 30°C,
- Hypothermie profonde : < 28°C.

**2. Variations des effets selon la valeur de la température cible**

Lorsque la température centrale est inférieure à 32°C, on observe une augmentation de l'incidence des effets néfastes tels que des arythmies, une dépression cardiaque, une hypotension, une diminution de la réponse immunitaire et une coagulopathie, sans pour autant avoir un effet neuroprotecteur plus important. Ces observations ont d'ailleurs conduit les scientifiques à ne plus utiliser l'hypothermie sévère ou profonde en clinique. En effet, l'hypothermie légère à modérée présente plusieurs avantages par rapport à l'hypothermie sévère : une meilleure innocuité, une plus grande facilité d'induction, tout en conservant un effet protecteur sur la fonction neurologique.

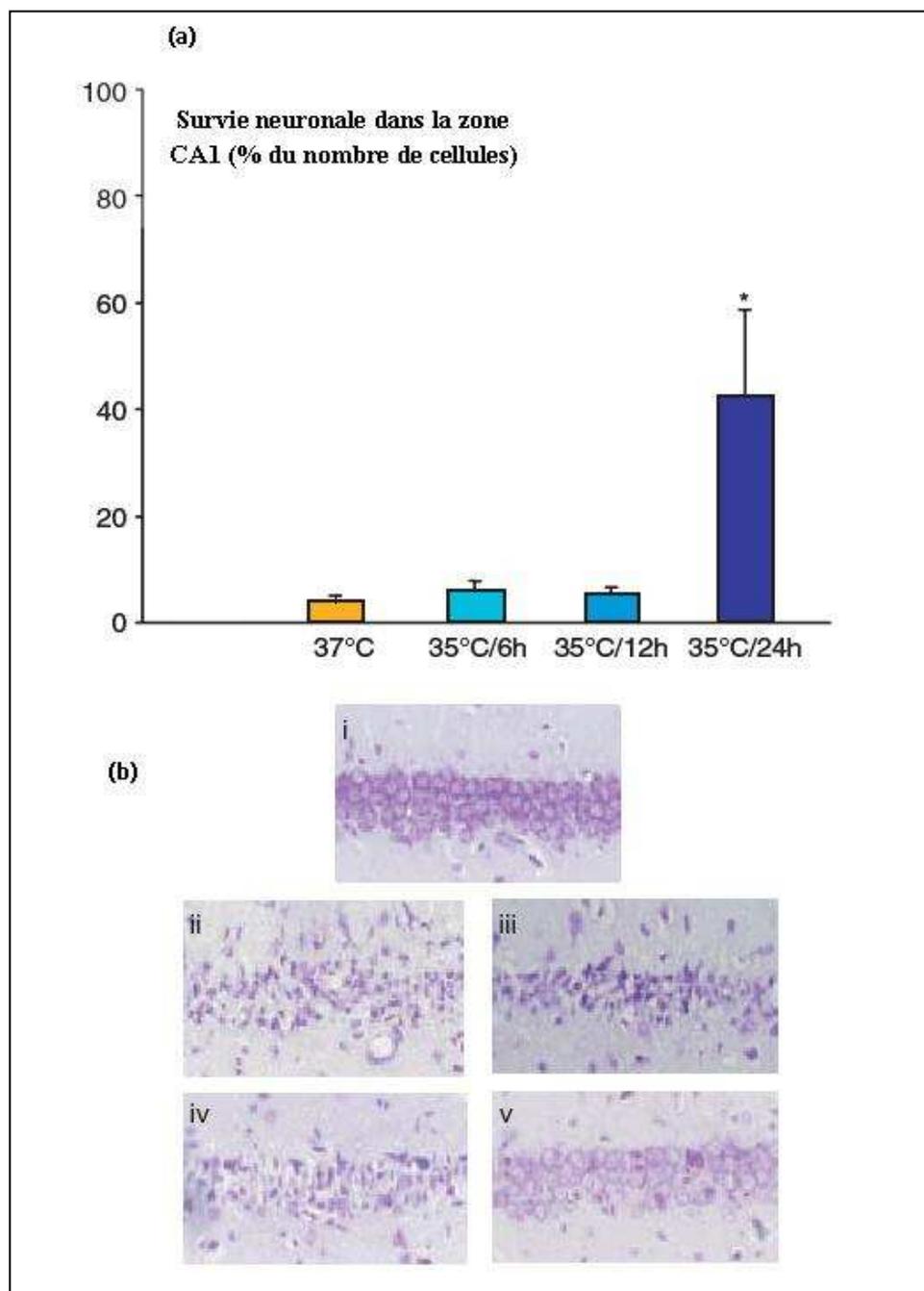
On ignore actuellement la valeur de la température cible optimale. L'ILCOR se base sur les résultats des deux études cliniques princeps et recommande donc de maintenir la température centrale corporelle entre 32°C et 34°C pendant 12 à 24 heures.

### **3. Durée de refroidissement**

L'ILCOR recommande de refroidir un patient pendant une durée de 12 à 24 heures (si celle-ci est appliquée dans les 4 heures suivant la reprise de la circulation). Cependant, dans plusieurs études expérimentales [28,29], les patients présentent de meilleurs résultats quand l'hypothermie est maintenue plus longtemps.

Par exemple, Zhu *et al.* (d'après [72]) ont montré chez des rats qu'une hypothermie de 35°C initiée 2 heures après l'ischémie était inefficace si elle était maintenue pendant 6 ou 12 heures alors que 24 heures d'hypothermie réduisait significativement la perte neuronale et augmentait la survie des neurones dans la région CA1 de 5 à 43% au bout de 7 jours.

**Figure 27** : Effets de différentes durées d'hypothermie (à 35°C) sur la survie des neurones de rats dans la région CA1 de l'hippocampe (2 heures après une ischémie cérébrale) [72]



**(a)** Pourcentage de survie neuronale après 6, 12 ou 24 heures d'hypothermie légère (à 35°C), par rapport au groupe témoin (37°C).

**(b)** Microphotographies de cultures de neurones de la région CA1 de rats 7 jours après une ischémie cérébrale. **i** : culture provenant de rats non exposés à l'ischémie ; **ii** : de rats normothermes exposés à l'ischémie ; **iii**, **iv**, **v** : de rats exposés à l'ischémie et soumis à respectivement 6, 12 et 24 heures d'hypothermie. (Les neurones nécrosés apparaissent plus petits, plus foncés et moins arrondis).

La durée précise du refroidissement nécessaire à l'induction d'une neuroprotection est inconnue. Une durée trop courte (< 12 heures) pourrait cependant être dommageable et aggraver les lésions cérébrales, notamment les lésions de reperfusion. Il semble en effet que les patients présentant une hyperthermie rebond après la période d'hyperthermie seraient un groupe à risques. A l'inverse, une hypothermie trop prolongée (> 72 heures), avec ses complications possibles et les thérapeutiques nécessairement associées (sédation, blocage musculaire), pourrait s'avérer inutile voire délétère chez certains patients sans atteinte neurologique majeure [34].

Il est donc conseillé de maintenir une hypothermie légère pendant au moins 24 heures (si elle est initiée dans les 4 heures après l'ischémie cérébrale globale) et plus longtemps (36 à 48 heures) si l'hypothermie est induite plus tardivement (4 à 12 heures après la période d'ischémie) [29].

#### **4. Le réchauffement**

Le retour à une température corporelle normale doit être lent, progressif et contrôlé car un réchauffement trop rapide peut entraîner une production accrue de CO<sub>2</sub> et une augmentation brutale de la pression intracrânienne. La plupart des morts causées par l'hypothermie thérapeutique a lieu pendant la phase de réchauffement, mortalité qui pourrait être diminuée par un réchauffement lent et régulier [106].

La vitesse optimale de réchauffement n'a pas encore été déterminée mais un réchauffement progressif de l'ordre d'1°C toutes les 4 à 8 heures et 1°C toutes les 8 à 12 heures (pour des durées respectives d'hypothermie de 24 à 48 heures et de plus de 48 heures) semble bénéfique [72].

Ce réchauffement progressif peut être obtenu à l'aide de couvertures d'air chauffantes ou d'un système de contrôle de la température par informatique [7]. Durant cette période, les frissons doivent encore être contrôlés jusqu'à obtention d'une température supérieure à 35,5-36°C [34]. La perfusion intraveineuse de solutés peut également permettre de maintenir la pression artérielle moyenne car certains patients subissent une vasodilatation soudaine pendant le réchauffement. Il est important de surveiller le patient tout au long du réchauffement pour éviter l'apparition d'une hyperthermie rebond, responsable de lésions cérébrales.

#### **5. Méthodes de suivi de la température corporelle**

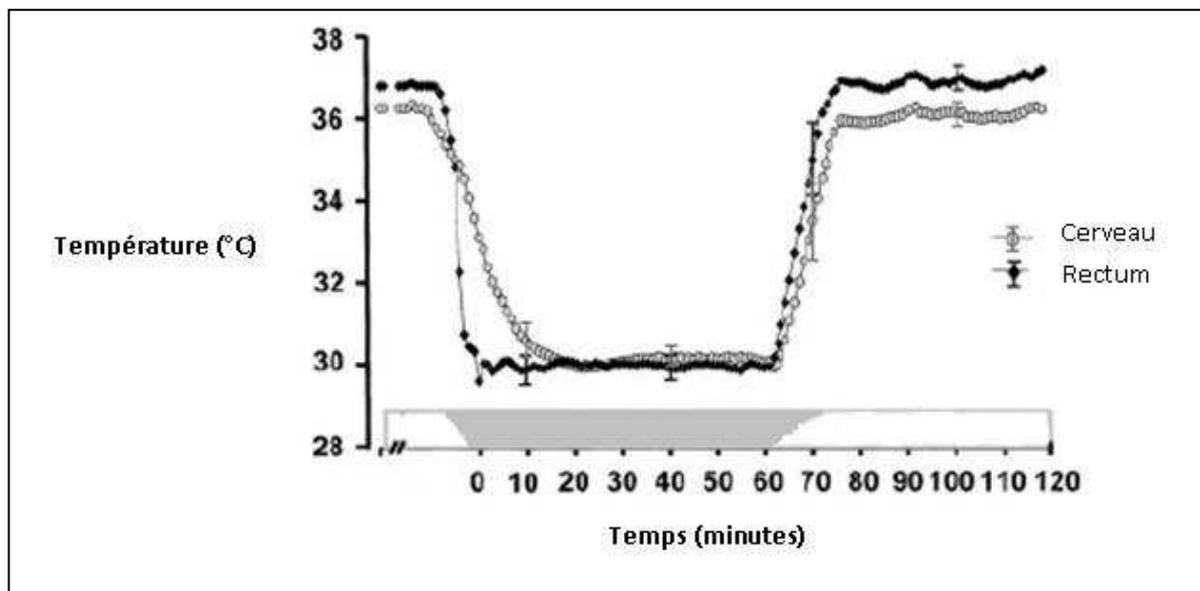
Il est recommandé d'effectuer un suivi régulier de la température corporelle pour assurer une régulation optimale. Les mesures de température doivent être précises et peuvent être réalisées avec différents appareils : thermomètres rectaux, œsophagiens, oraux, tympaniques

ou des moyens plus invasifs tels que des sondes vésicales ou des cathéters artériels pulmonaires. Là encore il existe des divergences quant à la technique qui reflèterait au mieux les valeurs des températures cérébrale et systémique.

Selon Zeiner *et al.* [113], la valeur de la température évaluée à différents sites (artère pulmonaire, œsophage, vessie) ne connaît pas de différence majeure. Pour d'autres [48], la température centrale de l'artère pulmonaire est considérée comme la meilleure méthode de mesures de la température centrale corporelle. Cette méthode a d'ailleurs été utilisée dans le protocole de Bernard *et al.* [12]. Cependant l'inconvénient majeur de cette technique de suivi est son caractère invasif et son prix relativement élevé alors que la température rectale (non invasive, rapide et facilement applicable) est comparable à la température de l'artère pulmonaire (différence moyenne de  $0,07 \pm 0,4$  °C) avec seulement un court décalage dans le temps (15 minutes).

La température tympanique semble également refléter au mieux la température cérébrale dans différentes espèces [109]. Chez l'homme, la température cérébrale diffère de la température systémique de 0,1 à 0,2°C, la température cérébrale étant plus élevée [114]. Après un court décalage, les valeurs des températures cérébrales et rectales sont très proches durant tout le protocole chez des souris soumises à l'hypothermie (Figure 28).

**Figure 28 :** Corrélation entre la température cérébrale et la température rectale chez de souris soumises à une hypothermie induite à l'aide d'une couverture de refroidissement [3]



Outre la température corporelle et le monitoring habituel après un arrêt cardiaque, il est également nécessaire de contrôler régulièrement (toutes les heures ou demi-heures) d'autres paramètres pouvant varier suite à l'application de l'hypothermie [20] :

- L'hypothermie ayant un impact sur les mouvements du potassium via les cellules, il est prudent de mesurer la kaliémie, une concentration trop basse ou trop élevée pouvant causer des arythmies létales.
- Il est important d'enregistrer fréquemment la pression sanguine : elle reste habituellement élevée pendant l'hypothermie suite à une vasoconstriction périphérique mais peut chuter durant le réchauffement. Si sa valeur systolique est inférieure à 90 mm Hg ou si la pression artérielle moyenne est inférieure à 60 mm Hg, l'équipe médicale doit mettre en place un traitement spécifique.
- Les patients peuvent être également sujets à une thrombocytopénie et à une coagulopathie, d'où l'intérêt d'évaluer la numération formule sanguine et les temps de coagulation durant le refroidissement et le réchauffement.

**De multiples protocoles pour induire et maintenir l'hypothermie thérapeutique ont donc été utilisés dans des études expérimentales et cliniques. Ils diffèrent par : le moment d'induction de l'hypothermie, la technique de refroidissement utilisée, la température cible, la vitesse d'obtention de la température souhaitée, la durée de l'hypothermie, les techniques de surveillance, etc. ... A l'heure actuelle, aucune méthode optimale d'induction et de maintien de l'hypothermie thérapeutique n'a été définie. De nombreux scientifiques ont cependant travaillé sur le sujet et ont montré que :**

- **Plus l'hypothermie était appliquée rapidement après l'ischémie, plus son efficacité était importante.**
- **De multiples méthodes de refroidissement (refroidissement de surface, refroidissement endovasculaire, perfusion rapide d'un fluide refroidi, ...) apparaissent sûres, efficaces et ne présentent qu'un faible risque de complications.**
- **Une hypothermie maintenue 24 heures est plus efficace qu'une hypothermie de 12 heures.**

**L'ILCOR s'est donc basée sur ces observations et ses recommandations d'octobre 2002 pour l'application de l'hypothermie thérapeutique dans le protocole de RCP sont les suivantes : maintien d'une température centrale corporelle entre 32°C et 34°C pendant 12 à 24 heures.**

**D'après la nouvelle édition du *Journal of Veterinary Internal Medicine* [80] de 2008 sur la réanimation cardiopulmonaire des animaux de compagnie, l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique nécessite un monitoring rapproché et des appareils médicaux sophistiqués non disponibles habituellement dans une clinique vétérinaire. Ces deux points représentent donc des obstacles à la mise en place de l'hypothermie thérapeutique dans le domaine médical vétérinaire. Néanmoins, si l'hypothermie pouvait être induite, la température cible devrait être de 32-34°C.**

### **III. LES EFFETS DE L'HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE SUR LA FONCTION NEUROLOGIQUE ET LA SURVIE APRES UN ARRET CARDIORESPIRATOIRE**

De nombreuses études, expérimentales puis cliniques, ont été entreprises à partir du XX<sup>ème</sup> siècle pour mettre en évidence les différentes conséquences de l'application du froid sur les principales fonctions de l'organisme (Annexes 1, 2 et 3).

#### **A) Effets neurologiques**

##### **1. Les différents modèles expérimentaux utilisés**

Les études expérimentales ont été réalisées aussi bien chez des animaux de petite taille tels que le rat et la gerbille que chez des animaux de format plus important comme le chien ou le porc. Pour évaluer expérimentalement l'influence de l'hypothermie, plusieurs protocoles pour induire une ischémie cérébrale ont été utilisés :

- Occlusion des carotides (seule ou associée à une hypotension systémique) [16,27,28,33] ou occlusion des carotides et des artères vertébrales [29],
- Arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire [14,63,77,101] ou injection de chlorure de potassium [3] pour induire une ischémie cérébrale de 5 à 30 minutes.

La majorité de ces études expérimentales ont utilisé une hypothermie légère à modérée (température comprise entre 30,0 et 34,5°C), maintenue pendant une période relativement courte (de 5 minutes à 6 heures) et initiée pendant l'ischémie ou dans les premières heures suivant l'ischémie.

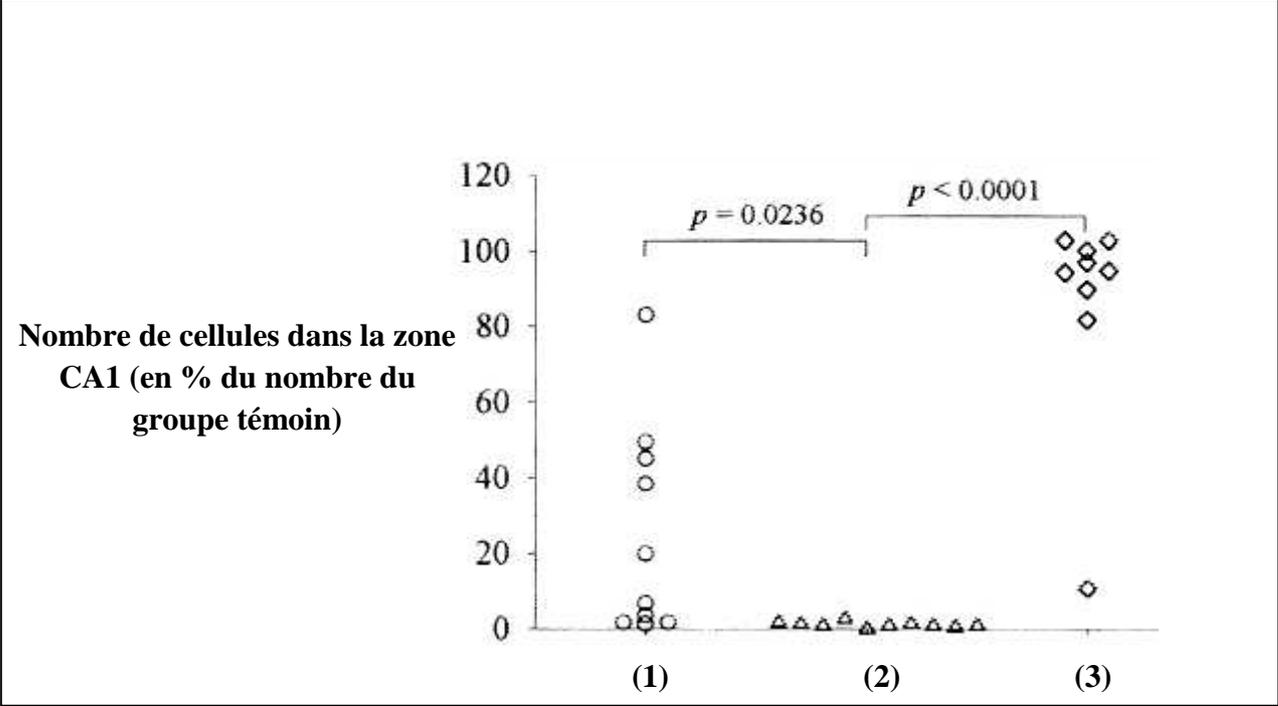
La plupart de ces études ont évalué les modifications histologiques, principalement la perte des neurones dans la région CA1 de l'hippocampe. Beaucoup ont également évalué les résultats neurologiques cliniques. Elles ont ainsi montré que le degré de protection neurologique avec des protocoles différents était très variable : protection nulle à complète. Cependant, si la durée de l'hypothermie est supérieure à 6 heures (c'est-à-dire de 12 à 48 heures), le degré de neuroprotection semble plus important à court et long terme [72]. Par rapport aux autres stratégies thérapeutiques, c'est l'hypothermie qui semble protéger au mieux la fonction neurologique [29].

##### **2. Les résultats histologiques**

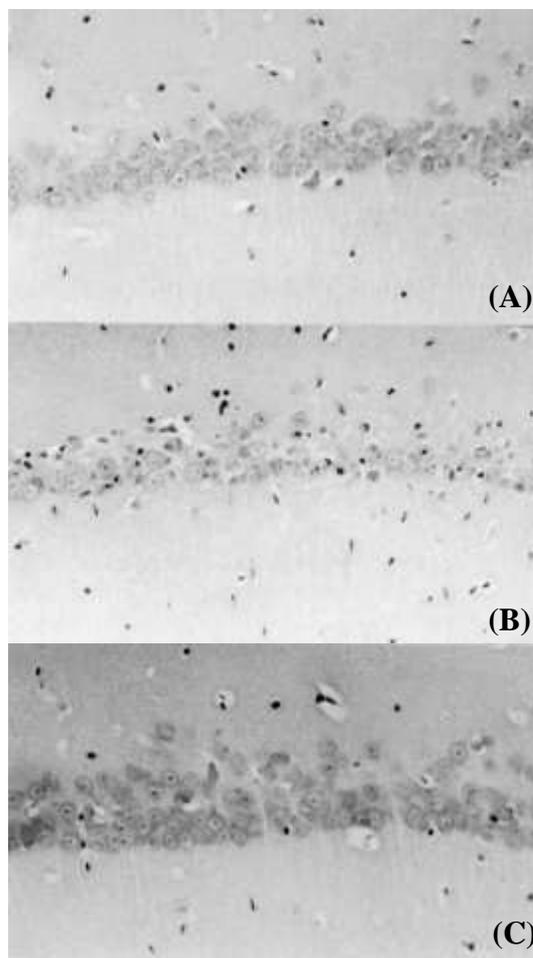
Le maintien de la température corporelle pendant et après l'ischémie conduit à un degré plus sévère de lésions de la zone CA1 de l'hippocampe (Figures 29 et 30). En revanche, une

hypothermie post-ischémique atténue largement ces lésions ; le nombre de cellules sauvées est donc plus important [29].

**Figure 29** : Pourcentage de cellules viables dans la zone CA1 de l'hippocampe chez des rats après ischémie avec une température cérébrale non régulée (1), maintenue à 37°C (2) ou avec une hypothermie de 32°C (3) [29]



**Figure 30** : Microphotographies de la zone moyenne de CA1 de rats témoins (ni ischémie, ni hypothermie) (A), après ischémie sans hypothermie (B) ou après ischémie avec hypothermie (C) [29]



La diminution de la perte neuronale suite à l'application de l'hypothermie est observée dans l'hippocampe et le putamen caudal mais également dans le néocortex et le ganglion basal [101].

Colbourne et Corbett [28] ont tenté d'évaluer si une hypothermie (32°C) de 24 heures, induite 1 heure après un épisode ischémique de 5 minutes chez des gerbilles, pouvaient réduire la perte neuronale au bout de 6 mois de survie (Cf. 2<sup>ème</sup> partie II.A.3). L'analyse histologique montre que 70% des neurones de CA1 sont saufs au bout de 6 mois. Même si ce chiffre est inférieur à celui obtenu au bout de 30 jours [27], il montre néanmoins une neuroprotection persistante, en particulier dans les régions moyennes et latérales de CA1. Suite à différents tests (exploration d'un nouvel environnement, labyrinthe) réalisés à 5, 10, 30 et 180 jours après l'ischémie, Colbourne et Corbett mettent en évidence qu'une hypothermie induite 1 heure après l'ischémie fournit un bénéfice fonctionnel persistant.

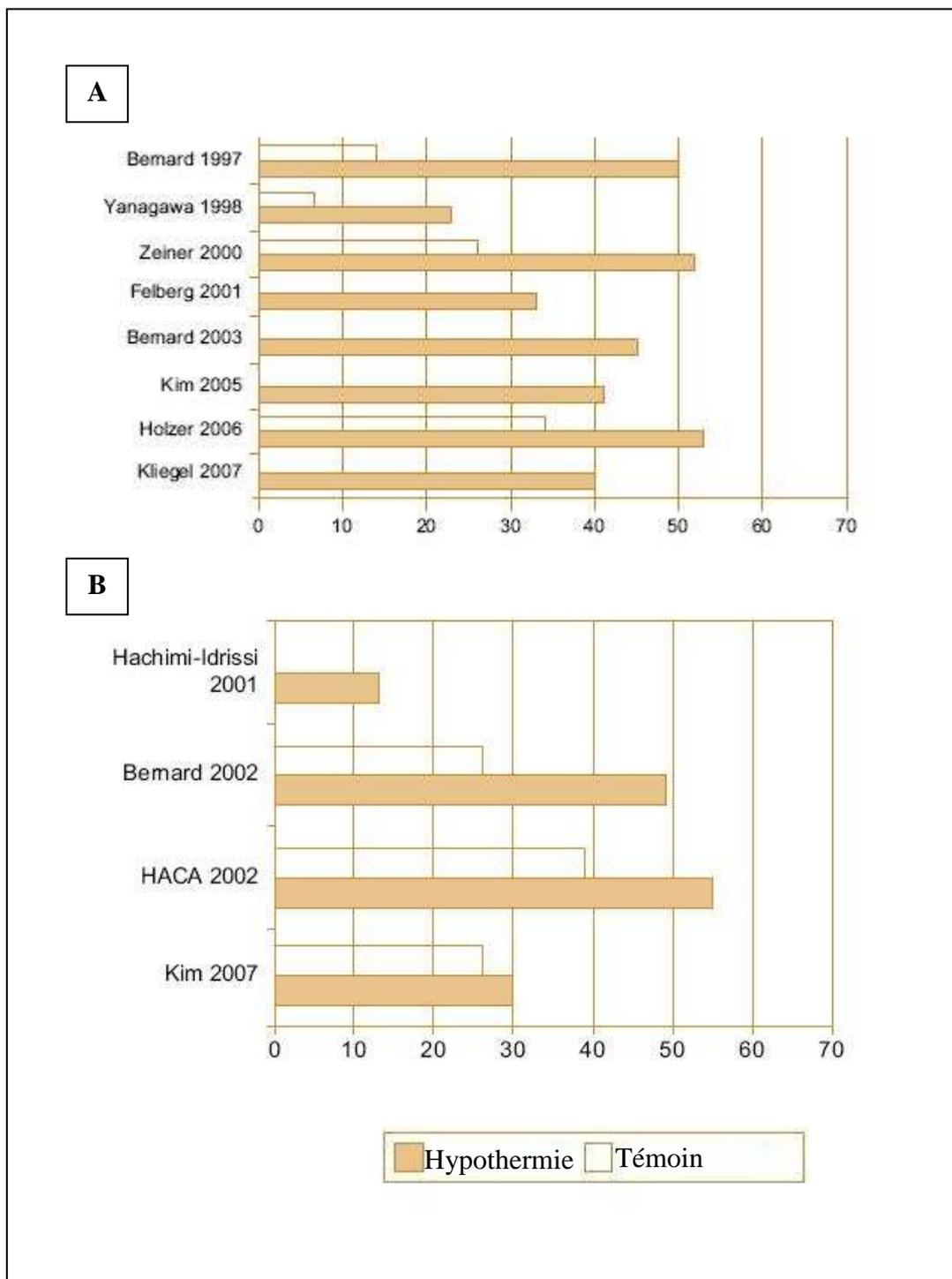
Leurs résultats sont donc en faveur du fait que l'hypothermie post-ischémique peut apporter une neuroprotection efficace à long-terme, à condition que la durée de refroidissement soit suffisante (24 heures).

### **3. Les résultats cliniques**

L'effet clinique neuroprotecteur de l'hypothermie thérapeutique a été mis en évidence dans de nombreuses espèces animales (chien [63], souris [3], gerbille [27], rat [29], porc). Le succès des études expérimentales a donc incité à la réalisation de plusieurs essais cliniques de la fin des années 1980 à nos jours. En humaine, plus de 20 essais cliniques non randomisés sur l'hypothermie thérapeutique après un arrêt cardiaque ont été publiés (Annexe 2). Jusqu'à présent, 5 essais cliniques randomisés ont été réalisés [12,45,57,91] et ont montré un effet bénéfique de l'hypothermie sur la fonction neurologique (Figure 31).

**Figure 31** : Pourcentage de patients ayant une récupération neurologique favorable dans les groupes soumis à une hypothermie ou non (groupe témoin) dans différentes études cliniques non randomisées (A) ou randomisées (B).

*Pour les études de Bernard et al., 2003 et Kim et al., 2005, les résultats correspondent au taux de survie.*



Une étude fut menée par The Hypothermia after Cardiac Arrest (HACA) Study Group [91] dans neuf centres hospitaliers de cinq pays européens ; une autre par Bernard *et al.* [12] dans quatre hôpitaux de Melbourne, en Australie. Ces études ont inclus des patients dans le coma réanimés à la suite d'un arrêt cardiaque avec fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire sans pouls palpable. Bien que l'objectif fût similaire, le protocole d'induction de l'hypothermie était différent. Les résultats de ces deux études sont présentés dans le tableau 10.

L'étude européenne du groupe HACA [91] était randomisée, multicentrique et les résultats étaient obtenus en aveugle. Elle a inclus 275 patients ayant subi un arrêt cardiaque secondaire à une fibrillation ventriculaire : 138 appartinrent au groupe témoin et 137 furent traités par l'hypothermie. Ce dernier groupe fut refroidi avec une couverture véhiculant de l'air froid et des packs de glace pour maintenir une température (vésicale) de 32-34°C pendant 24 heures, l'objectif étant d'atteindre cette température dans les 4 heures suivant la reprise de la circulation spontanée. Les résultats neurologiques dans ce groupe étaient favorables pour 55% des patients (39% dans le groupe témoin,  $p=0,009$ ).

L'étude australienne de Bernard *et al.* [12] était randomisée mais les traitements et les résultats n'étaient pas obtenus en aveugle. Elle a inclus 77 patients ayant subi un arrêt cardiaque secondaire à une fibrillation ventriculaire : 34 appartinrent au groupe témoin et 43 furent traités par l'hypothermie. Ce dernier groupe fut refroidi avec des packs de glace placés au niveau de la tête et du torse pour maintenir une température de 33°C pendant 12 heures. Les résultats neurologiques dans ce groupe étaient favorables pour 49% des patients (26% dans le groupe témoin,  $p=0,046$ ).

Dans les deux études, une faible mortalité et une diminution du déficit neurologique étaient associées à l'application d'une légère hypothermie (Tableau 10).

La diminution du déficit neurologique est statistiquement significative dans les deux études (Tableau 10). Bien que la différence d'effets néfastes entre les deux groupes (hypotherme ou normotherme) dans les deux études ne soit pas significative, l'étude de Bernard montre un débit cardiaque plus faible, une résistance vasculaire systémique plus élevée et un nombre plus important d'hyperglycémies ; l'étude HACA note une tendance à l'augmentation des pneumonies, hémorragies et infections dans le groupe traité par l'hypothermie.

**Tableau 10** [44] : Résumé des résultats obtenus dans l'étude du groupe HACA [91] et de Bernard *et al.* [12]

	<b>ETUDE HACA</b>	<b>ETUDE DE BERNARD ET AL.</b>
<b>Nombre total de patients</b>	275	77
<b>Nombre de patients subissant l'hypothermie</b>	137 (50%)	43 (56%)
<b>Méthode de refroidissement</b>	Couverture de refroidissement et packs de glace	Packs de glace
<b>Température centrale cible</b>	32-34°C	33°C
<b>Initiation de l'hypothermie</b>	Avant l'arrivée à l'hôpital	Avant l'arrivée à l'hôpital
<b>Durée de l'hypothermie</b>	24 h	12 h
<b>Suivi</b>	6 mois	30 jours
<b>MORBIDITE :</b>		
<b>Critère principal d'évaluation</b>	Au bout de 6 mois, cerebral performance categories (CPC) = 1 ou 2 (Annexe 4)	Rentrée au domicile
<b>Nombre de patients répondant au critère principal d'évaluation</b>	75 patients refroidis (55%) 54 patients du groupe témoin (39%)	21 patients refroidis (49%) 9 patients du groupe témoin (26%)
<b>Risque relatif</b>	16%	23%
<b>Degré de significativité</b>	p = 0,009	p = 0,046
<b>MORTALITE :</b>		
<b>Critère d'évaluation</b>	Mort	Mort à l'hôpital
<b>Nombre de patients décédés</b>	56 patients refroidis (41%) 76 patients du groupe témoin (55%)	22 patients refroidis (51%) 23 patients du groupe témoin (68%)
<b>Risque relatif</b>	-14%	-17%
<b>Degré de significativité</b>	p = 0,02	Non significatif (p=0,145)

Suite à ces deux études cliniques, l'ILCOR recommande depuis octobre 2002 l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique lors des procédures de réanimation d'un arrêt cardiorespiratoire sur un patient resté inconscient après un arrêt cardiaque (ayant eu lieu hors de l'hôpital avec fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire comme rythme initial) [76]. Grâce à d'autres données [24], la Canadian Association of Emergency Physicians a affirmé sa position en faveur de l'utilisation de l'hypothermie pour limiter les lésions cérébrales anoxiques. Cependant, ces recommandations ne spécifient aucune méthode préférentielle de refroidissement.

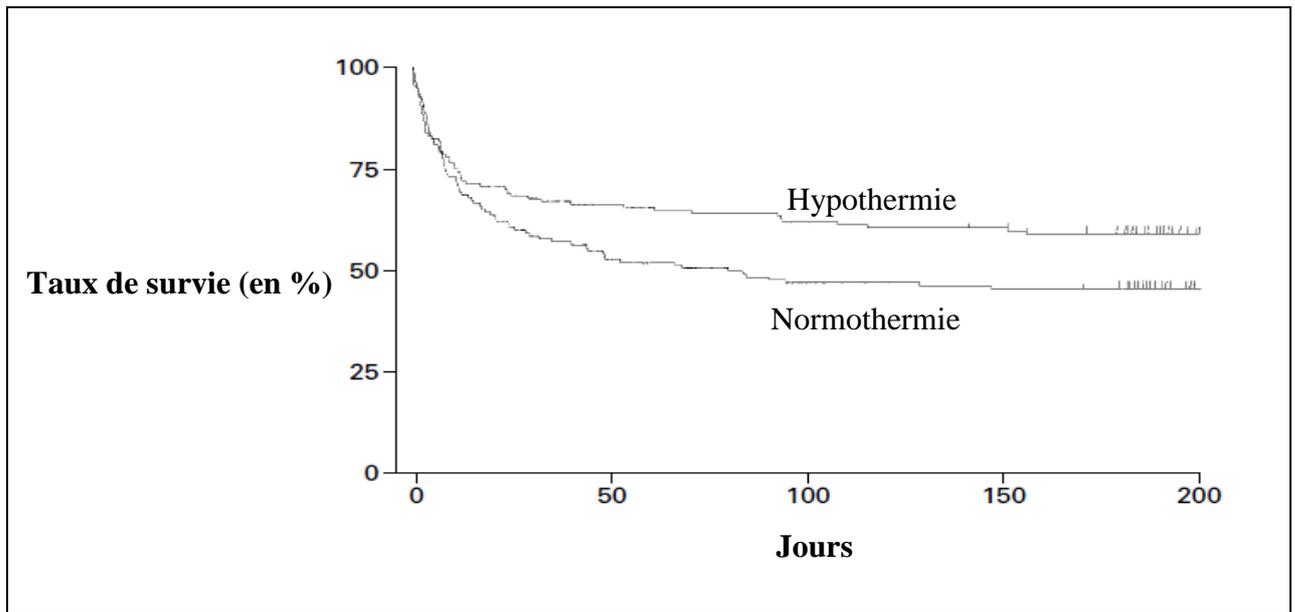
Cet effet neurologique bénéfique peut cependant varier selon les anomalies observées à l'ECG pendant l'arrêt cardiaque. En effet, suite à une perfusion de 2 litres de fluide refroidi chez des patients humains, les bénéfices peuvent différer entre le groupe présentant une fibrillation ventriculaire initiale et celui présentant une asystolie ou une activité électrique non pulsatile [57]. Le nombre de patients avec fibrillation ventriculaire initiale présentant une fonction neurologique favorable est plus important lorsqu'ils sont traités par l'hypothermie (60% contre 45% dans le groupe témoin). En revanche, ce pourcentage est plus faible lorsque les patients présentent un autre rythme initial (6% contre 20% dans le groupe témoin). Dans cette étude, la taille de l'échantillon est cependant petite et ces résultats ne sont donc pas significatifs. D'autres études montrent au contraire qu'une hypothermie appliquée à un patient en asystolie serait tout de même bénéfique [73] même si la proportion de bons résultats neurologiques est meilleure chez les patients présentant une fibrillation ventriculaire [40].

L'efficacité de l'hypothermie thérapeutique peut également varier selon d'autres facteurs : moment d'induction, vitesse de refroidissement, température cible, durée du refroidissement. Comme expliqué précédemment (Cf. 2<sup>ème</sup> partie II.A), plus l'hypothermie est appliquée rapidement après l'ischémie, plus son efficacité est importante. Cependant, même appliquée plus tardivement, elle montre de meilleurs résultats neurologiques que ceux des groupes témoins.

## **B) Effets sur la survie**

Certaines études cliniques [10,91] montrent une amélioration significative de la survie dans le groupe traité par une hypothermie (Cf. III.A). Par exemple dans l'étude menée par le groupe HACA (Figure 32), le taux de mortalité dans le groupe en hypothermie (41%) était 14% plus bas que dans le groupe contrôle (55%).

**Figure 32** : Taux de survie dans les groupes traités ou non à l'hypothermie [91]



De plus, la survie dépend de différents facteurs tels que la durée d'induction de l'hypothermie et la durée pour atteindre la température cible. D'après Alongi *et al.* [6], plus l'hypothermie est appliquée précocement, meilleur est le taux de survie. Ce facteur est d'ailleurs plus important pour la survie que la vitesse à laquelle la température cible est atteinte.

En clinique, l'hypothermie thérapeutique serait bénéfique sur la survie ; le nombre de vies pouvant être sauvées aux Etats-Unis a été récemment évalué à 12000 par an et à 52000 en cas d'emploi large de l'hypothermie thérapeutique (d'après [34]).

## **IV. LES AUTRES EFFETS DE L'HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE INDUITE LORS D'UN ARRET CARDIORESPIRATOIRE**

Différentes études ont prouvé que l'hypothermie thérapeutique avait un effet bénéfique sur la fonction neurologique et la survie chez des patients victimes d'un arrêt cardiorespiratoire. L'hypothermie agit également sur d'autres grandes fonctions de l'organisme. Certains effets sont bénéfiques, d'autres délétères (Tableau 11), l'importance des uns ou des autres variant avec la profondeur de l'hypothermie.

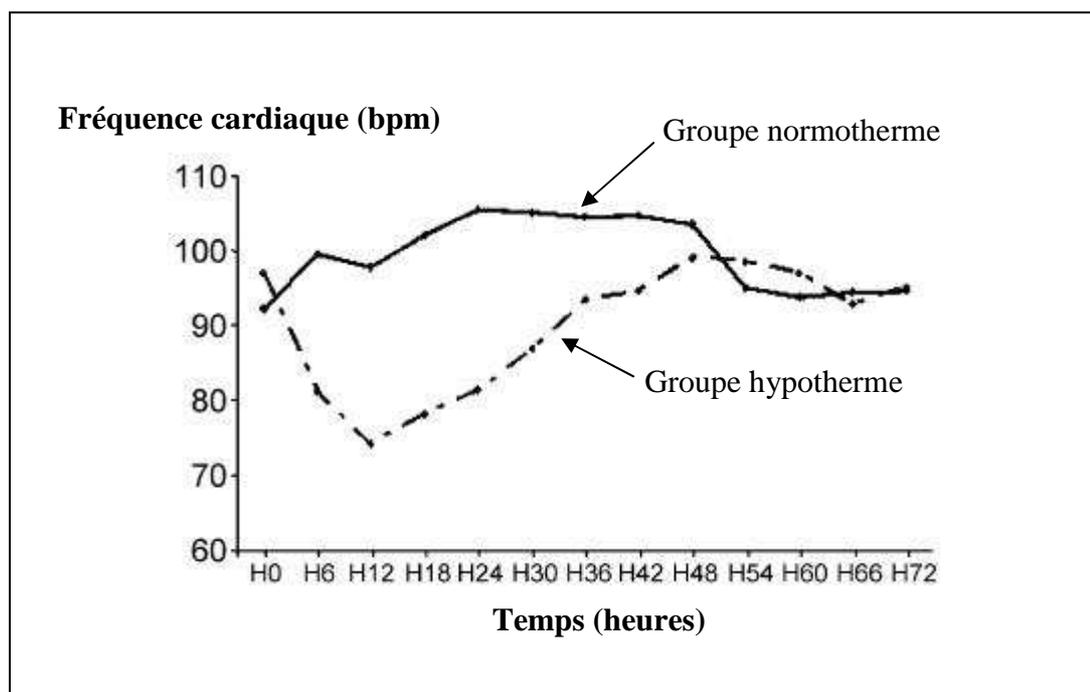
### **A) Effets cardiovasculaires**

Les effets de l'hypothermie sur le système cardiovasculaire ont été principalement étudiés dans le contexte de l'application clinique de l'hypothermie dans les chirurgies cardiaques et la préservation myocardique [108]. Bien que la réponse sympathique initiale à l'induction de l'hypothermie soit maîtrisée dans ces situations par l'anesthésie et l'administration de principes actifs, on observe une diminution du débit cardiaque, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle moyenne ainsi qu'une augmentation de la résistance périphérique vasculaire.

#### **1. Modifications électrocardiographiques**

Lors de l'application de l'hypothermie, on observe une tachycardie sinusale initiale (quand la température est comprise entre 35 et 36°C) puis une bradycardie en-dessous de 35°C (Figure 33). La valeur de la fréquence cardiaque est alors de 50% de la valeur usuelle à 28°C et de 20% à 20°C [113]. Cette modification chronotrope semble en partie liée à la diminution du métabolisme des cellules du nœud sinusal [34].

**Figure 33** : Variations de la fréquence cardiaque chez des patients du normothermes (groupe témoin) par rapport à un groupe en hypothermie (32-34°C) durant les 72 premières heures post-arrêt cardiaque [10]



D'autres modifications ECG peuvent survenir au cours de l'hypothermie thérapeutique : allongement des intervalles PR et QT, élargissement du complexe QRS, apparition de l'onde J d'Osborne (correspondant à une déviation importante du point J par rapport à la ligne de base). L'onde J se rencontre dans 80% des cas en-dessous de 30°C [34] et correspond à un retard de conduction intraventriculaire, vraisemblablement liée à des modifications de flux ioniques (en particulier du calcium) induites par l'hypothermie au niveau des myocytes [10]. Plus l'hypothermie est profonde, plus l'amplitude de l'onde J est grande.

Lorsque la température corporelle reste supérieure à 30°C, le risque d'arythmie cardiaque induite par l'hypothermie est théoriquement faible. Cependant, elles s'aggravent lorsque la température est inférieure à 28°C. L'arythmie la plus fréquente lors d'hypothermie modérée ou profonde est la fibrillation atriale puis la tachycardie ou fibrillation ventriculaires [34]. Cet effet arythmogène est aggravé du fait de l'hypokaliémie qui se produit lorsque la température centrale est réduite et qui résulte de l'entrée du potassium dans les cellules [113]. Dans l'étude HACA [91], les anomalies du rythme cardiaque étaient présentes chez 32 et 36% des patients des groupes normothermes et hypothermes (différence non significative).

Les arythmies cardiaques lors d'un protocole d'hypothermie légère à modérée restent peu fréquentes. Par ailleurs, on ignore le plus souvent si elles sont liées directement à l'hypothermie induite ou à l'affection cardiaque sous-jacente.

## 2. Effets hémodynamiques

Suite à une hypothermie, on peut observer une baisse du débit cardiaque et du volume d'éjection d'environ 25%. Lorsque la température est inférieure à 30°C, la contractilité du ventricule gauche diminue encore, avec une dysfonction systolo-diastolique [10,34]

En fonction des études, l'effet de l'hypothermie sur la pression artérielle est différent. Pour certaines, la concentration plasmatique des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) semble augmenter durant la période d'hypothermie légère et serait à l'origine de la vasoconstriction périphérique, de l'augmentation de la pression artérielle et de la pression veineuse centrale [34]. Abella *et al.* [3] remarquent également une augmentation significative de la pression artérielle moyenne chez des souris traitées par une hypothermie induite pendant l'arrêt cardiaque mais aucune variation pour le groupe dont l'hypothermie a été induite après la reprise de la circulation spontanée.

Au contraire, Francony *et al.* [41] affirment que l'hypothermie induit systématiquement une hypotension artérielle proportionnelle à son intensité. Boddicker *et al.* [14] observent également une chute significative de la pression artérielle moyenne lors de l'application d'une hypothermie de 30°C au décours d'un arrêt cardiaque chez des porcs mais aucune variation n'est observée 24 heures après la reprise de la circulation spontanée.

D'autres études semblent donc être nécessaires pour caractériser précisément l'influence de l'hypothermie thérapeutique sur la pression artérielle, celle-ci étant différente en fonction de son intensité et des modalités d'induction.

## 3. Effets sur les chances de défibrillation électrique

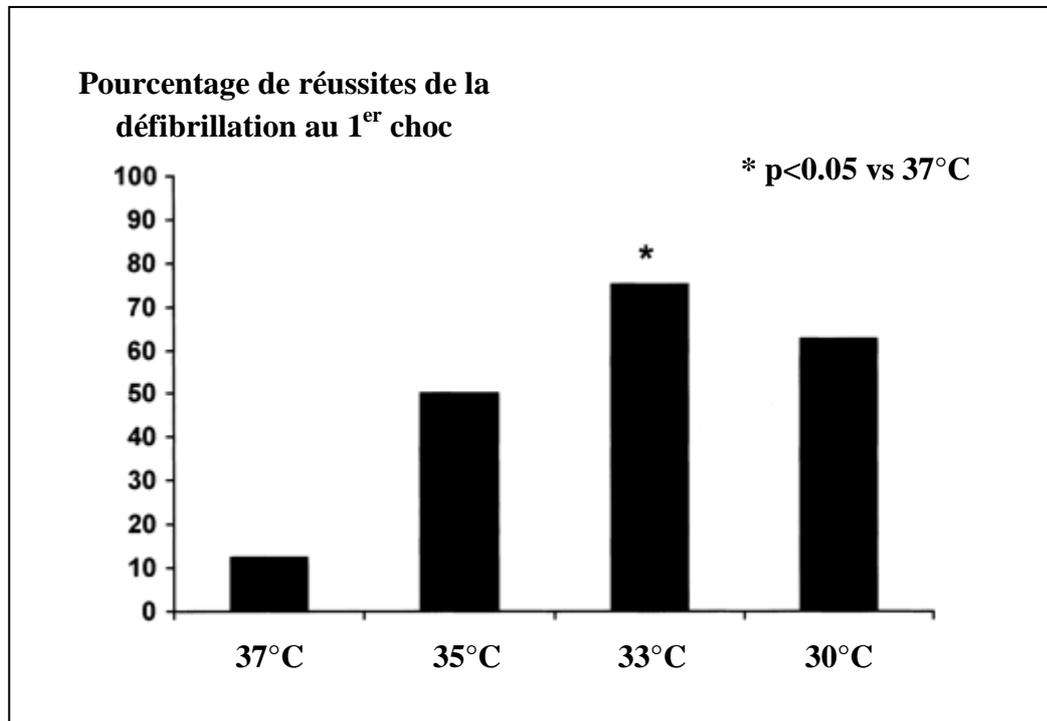
Beaucoup d'études ont été menées pour mettre en évidence l'influence de l'hypothermie sur les chances de défibrillation électrique lors d'arrêt cardiaque par FV. Les résultats restent cependant controversés. En 1980, Arredondo *et al.* (d'après [14]) montrent que l'hypothermie réduit le seuil de défibrillation transventriculaire dans un modèle canin expérimental. Au contraire, peu de temps après, Tacker *et al.* (d'après [82]) remarquent que la demande en énergie pour réussir la défibrillation chez des chiens augmente de 2,5% pour chaque degré perdu (mais dans cette étude, l'hypothermie était profonde : 22 à 27°C). De même, en 2001, Ujhelyi *et al.* [95] ont démontré chez des porcs que l'énergie nécessaire pour parvenir à la défibrillation ne varie pas lors d'une hypothermie de 30°C.

En 2005, une étude menée par Rhee *et al.* [82] a montré qu'une hypothermie de 30°C facilite la défibrillation transthoracique en cas de fibrillation ventriculaire de courte durée (30 secondes) avec un risque diminué d'asystolie ventriculaire post-défibrillation. Kimberly *et al.* [14] se sont ensuite intéressés aux effets de l'hypothermie sur le succès de défibrillation dans un modèle porcine subissant une fibrillation ventriculaire prolongée (8 minutes).

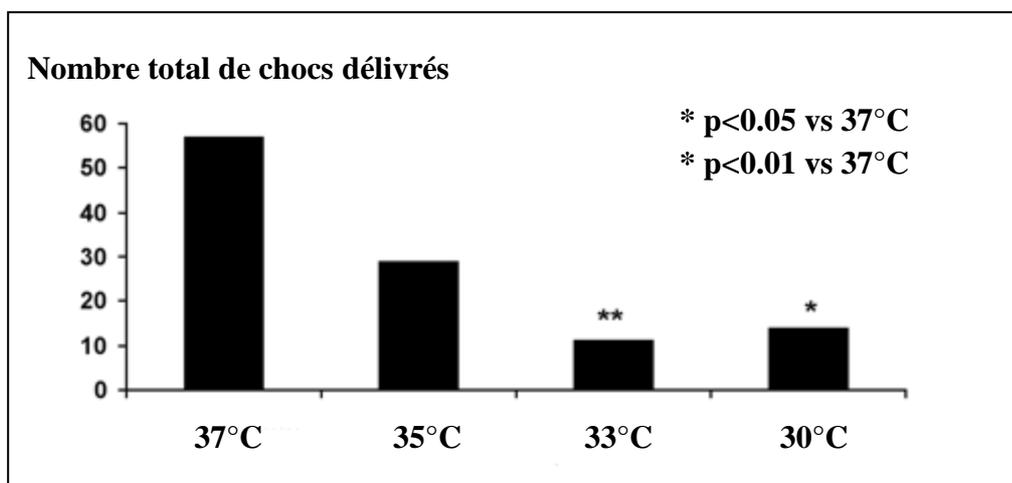
Quatre groupes soumis à différentes températures (37°C, 35°C, 33°C ou 30°C) ont été formés. Ils mirent en évidence que :

- Le taux de succès du premier choc de défibrillation (50 joules) est plus élevé dans les groupes en hypothermie, avec une différence significative par rapport au groupe témoin (37°C) dans le groupe à 33°C (Figure 34),
- Le nombre total de chocs nécessaires à la défibrillation est significativement plus bas dans les groupes à 33°C et 30°C (Figure 35),
- Dans le groupe témoin (37°C), 7 porcs sur 8 refibrillent après une minute de réanimation, contre 1 animal sur 8 dans tous les groupes en hypothermie. Cette découverte est étonnante puisque l'hypothermie est connue pour être arythmogène,
- Le groupe à 33°C a besoin d'un nombre minimal de chocs précoces (c'est-à-dire dans la première minute de réanimation). De plus, tous les groupes en hypothermie ont besoin de moins de chocs tardifs (c'est-à-dire après la première minute de réanimation) que le groupe à 37°C (Figure 36).

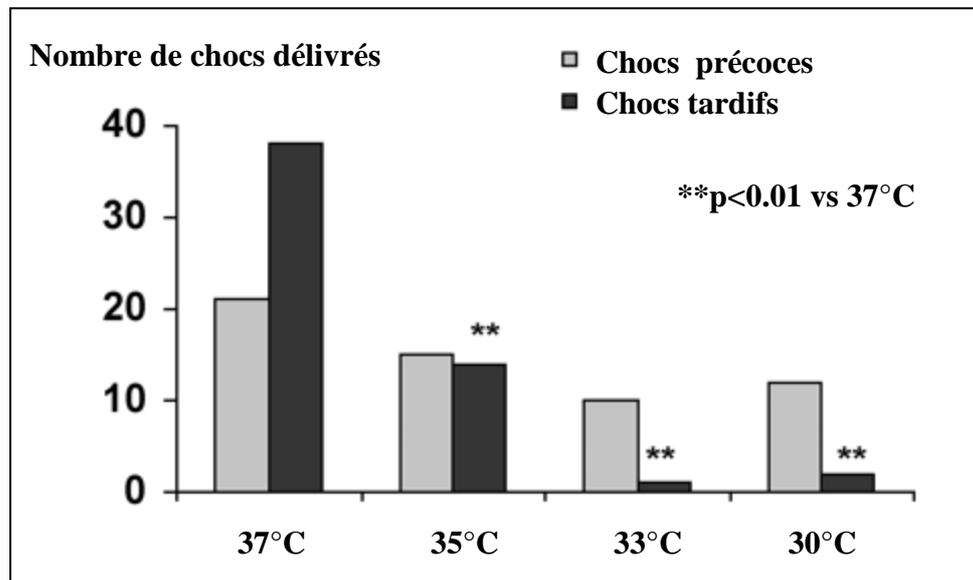
**Figure 34** : Pourcentage de réussites de la défibrillation après le premier choc dans différents groupes de porcs (n = 8 dans chaque groupe) soumis expérimentalement à une fibrillation ventriculaire à des hypothermies plus ou moins prononcées (30 à 35°C vs. 37°C dans le groupe témoin) [14]



**Figure 35** : Nombre total de chocs délivrés pour parvenir à la défibrillation définitive de 32 porcs dans différents groupes (n = 8 dans chaque groupe) soumis expérimentalement à une fibrillation ventriculaire à des hypothermies plus ou moins prononcées (30 à 35°C vs. 37°C dans le groupe témoin) [14]



**Figure 36** : Nombre de chocs précoces et tardifs délivrés pendant la réanimation dans différents groupes de porcs (n = 8 dans chaque groupe) soumis expérimentalement à une fibrillation ventriculaire à des hypothermies plus ou moins prononcées (30 à 35°C vs. 37°C dans le groupe témoin) [14]



En résumé, le nombre de chocs (total, précoces ou tardifs) ainsi que l'énergie nécessaires à la défibrillation semble diminuer avec la profondeur de l'hypothermie. Une autre étude récente menée sur des porcs après 10 minutes de fibrillation ventriculaire [94] obtient des résultats similaires.

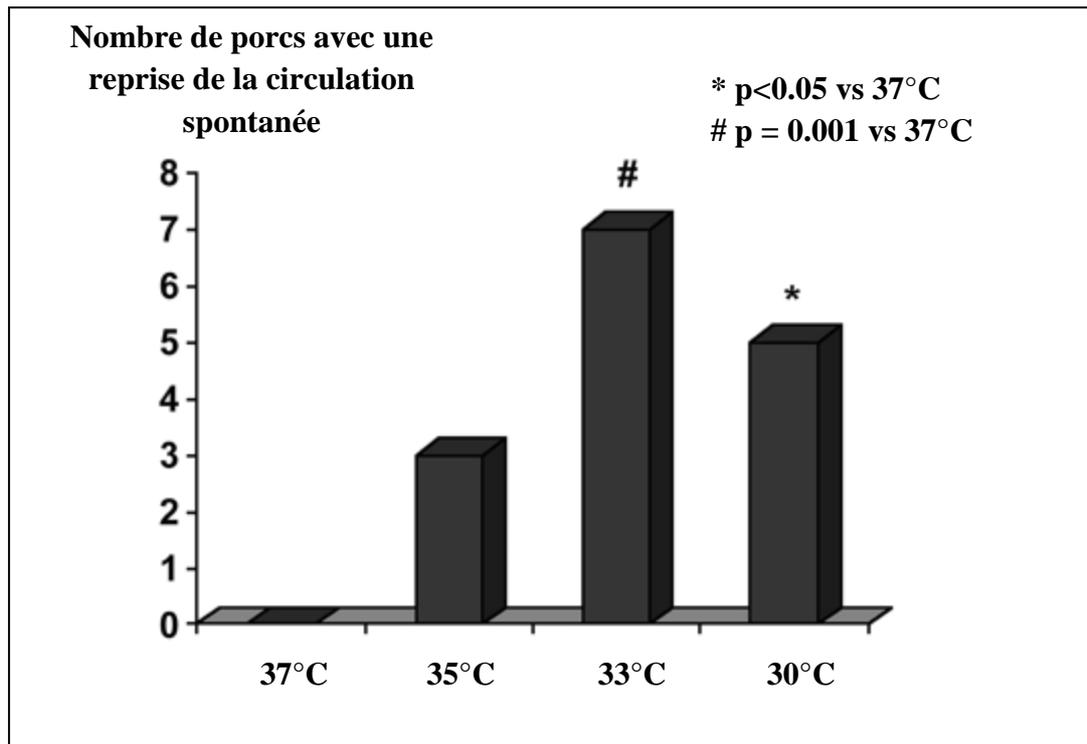
Cependant, le mécanisme précis reste encore inconnu. D'après Ujhelyi *et al.* [95], l'hypothermie prolonge la période réfractaire ventriculaire, facilitant probablement la défibrillation électrique par ralentissement des courants ioniques de repolarisation. Pour d'autres auteurs, l'hypothermie ralentit l'automatisme des cellules pacemaker cardiaques, conduisant à une fréquence cardiaque plus lente et à une amélioration des performances hémodynamiques [14].

#### 4. Sur le succès de la réanimation

Kimberly *et al.* [14] se sont intéressés aux effets de l'hypothermie légère à modérée sur le succès de la réanimation dans un modèle expérimental porcin de FV. Aucun des porcs du groupe témoin (37°C) n'eut une reprise de la circulation spontanée après la réanimation, contrairement aux groupes en hypothermie, avec une différence significative pour les groupes à 33°C et 30°C mais pas dans le groupe à 35°C (Figure 37). L'augmentation du taux de reprises de circulation spontanée dans ces groupes est en partie liée à une défibrillation plus rapide et donc à une libération d'énergie moins importante : les effets toxiques des chocs de

défibrillation sur le myocarde sont donc plus faibles. Van Allem *et al.* [98] ont observé que la ré fibrillation après une défibrillation lors d'un arrêt cardiaque extrahospitalier était fréquente et qu'il existait une relation importante inversement proportionnelle entre le nombre de ré fibrillations et le taux de survie. Or les groupes en hypothermie présentent moins de ré fibrillations dans l'étude expérimentale de Kimberly *et al.* [14].

**Figure 37** : Nombre de porcs présentant une reprise de la circulation spontanée dans chaque groupe [14]



## **B) Sur la fonction respiratoire**

Malgré l'augmentation transitoire de la fréquence respiratoire observée au début du refroidissement, il existe une relation importante entre la chute de la température corporelle et la diminution de la fréquence et de la profondeur respiratoires [108]. Un arrêt respiratoire spontané a été observé chez des chiens soumis à une température corporelle de 24°C. Au cours d'une hypothermie, la fonction respiratoire doit donc être soutenue.

La baisse de la ventilation fait suite à la réduction des besoins métaboliques et à l'effet direct du froid sur l'ensemble du système nerveux dont les centres respiratoires. La production de CO<sub>2</sub> est alors diminuée entraînant une augmentation du pH et une baisse de la PaCO<sub>2</sub>. La capnie doit être maintenue à sa valeur la plus proche possible de la normale

pendant la réanimation pour éviter une aggravation des lésions cérébrales. En effet, l'hypocapnie est responsable d'une vasoconstriction cérébrale importante qui diminue la pression intracrânienne mais entraîne un risque d'ischémie cérébrale. En revanche, l'hypercapnie, responsable d'une vasodilatation cérébrale, peut entraîner une hypertension intracrânienne [34].

## C) Sur les équilibres hydroélectrolytique, biochimique et hématologique

### 1. Perturbations rénales et hydroélectrolytiques

Les concentrations extracellulaires en cations ne connaissent pas de variation majeure lors d'une hypothermie légère à modérée [108] :

- Durant une hypothermie modérée, le potassium entre dans les cellules. La correction de cette hypokaliémie doit être réalisée avec précaution car elle peut conduire à une hyperkaliémie durant le réchauffement,
- La perte cellulaire de potassium lors d'hypothermie profonde (responsable alors d'une hyperkaliémie) a été impliquée dans l'apparition de troubles du rythme cardiaque. Cette perturbation n'a cependant été observée que pour des températures inférieures à 25°C. Lors du réchauffement, la kaliémie peut également augmenter [12],
- Au-dessus de 25°C, les concentrations en ions sodium et calcium varient peu.

Lors d'une hypothermie légère à modérée, la concentration sanguine en phosphates diminue et peut entraîner des perturbations de l'inotropisme [41] ; celle des chlorures connaît peu de variations.

L'hypothermie s'accompagne régulièrement d'une polyurie avec un risque d'hypovolémie relative qu'il convient d'anticiper par le remplissage vasculaire et l'utilisation de catécholamines en cas d'hypotension [99].

### 2. Sur l'équilibre biochimique

Le métabolisme des glucides pendant l'hypothermie est réduit ; l'hyperglycémie est en effet proportionnelle au degré de refroidissement. Plusieurs facteurs peuvent être responsables de cette augmentation de la glycémie. Le stress que représente l'induction de l'hypothermie pour l'organisme stimule la production de catécholamines et de glucocorticoïdes, activant la glycogénolyse et la néoglucogenèse. De plus, l'activité de l'insuline est considérablement réduite ; la clairance rénale du glucose est également compromise. L'hexokinase, enzyme

inhibée par le froid, peut de plus ne plus catalyser le transfert du glucose via les membranes cellulaires, conduisant à une réduction générale des fonctions hépatiques. Les réserves de glycogène du foie sont alors diminuées. Il est donc recommandé d'injecter de l'insuline pour corriger l'hyperglycémie et atteindre des valeurs de glycémie inférieures à 1,10 g/L chez l'homme [7].

### **3. Effets sur la formule sanguine**

#### *a) Coagulopathie*

Lors d'une hypothermie, des anomalies de la coagulation ont été observées. Entre 33 et 37°C, les troubles de l'hémostase sont essentiellement liés à des défauts de l'agrégation plaquettaire. En dessous de 33°C, des troubles de la fonction plaquettaire elle-même, ainsi que des déficits complexes en facteurs de coagulation sont susceptibles d'apparaître [66]. En effet, la production de thromboxane B2 (agent de l'agrégation plaquettaire et substance vasoconstrictrice) diminue lors d'une chute de température [97]. Par conséquent, le temps de coagulation peut être augmenté et le risque d'hémorragie accru. Cependant, ces troubles évidents à 20°C se produisent peu à des valeurs d'hypothermie légère à modérée et sont réversibles lors du réchauffement [108].

#### *b) Complications infectieuses*

Durant une hypothermie prolongée, suite à une diminution de l'immunité cellulaire et humorale (inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires, diminution du pouvoir chimiotactique et phagocytaire des leucocytes) et à une leucopénie, la survenue d'épisodes infectieux est fréquente (en particulier les pneumonies) [41,66].

## **D) Autres effets**

### **1. Modifications pharmacologiques**

Les perturbations rénales et enzymatiques peuvent entraîner d'importantes modifications des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la plupart des principes actifs utilisés en réanimation, responsables d'une diminution de l'index thérapeutique et d'un risque de surdosage [41,108] :

- Les besoins en anesthésiques pour l'anesthésie gazeuse sont diminués durant une hypothermie modérée,

- La toxicité des barbituriques n'est pas seulement accrue pendant l'hypothermie mais l'hypothermie est réciproquement majorée par la dépression des centres thermorégulateurs cérébraux causée par les barbituriques,
- Les phénothiazines, en raison de leur action bloquante  $\alpha$ -adrénergique ainsi que de leur influence sur les centres thermorégulateurs peuvent également potentialiser l'hypothermie,
- Le cœur devient plus sensible aux arrêts induits par le potassium et aux fibrillations calcium-dépendantes,
- Le besoin en hétérosides cardiotoniques est généralement réduit mais la dose cardiotoxique diminuée,
- Le myocarde est également plus tolérant aux effets dépresseurs cardiaques de la morphine,
- En général, les effets stimulateurs cardiaques des catécholamines et de la kétamine sont accrus lors d'une hypothermie légère à modérée, et diminués lors d'une hypothermie profonde.

## 2. Autres effets

Le transit intestinal est ralenti. La tolérance de l'alimentation entérale est souvent médiocre compliquant la gestion hydroélectrolytique [41].

## E) Synthèse des effets néfastes

Les effets néfastes de l'hypothermie ne sont pas seulement des effets locaux (engelures, etc. ...) suite à l'application de dispositifs froids mais également des effets systémiques : cardiovasculaire, hématologique, immunitaire. Les effets délétères suite à l'application de l'hypothermie dans différentes études ont été résumés dans le Tableau 11. Ce tableau montre cependant que ces effets ne sont pas significativement observés avec l'utilisation de l'hypothermie légère à modérée par rapport aux patients normothermes. Dans l'étude HACA, ils sont présents chez 73% des patients du groupe hypotherme et chez 70% du groupe normotherme ( $p=0,7$ ). Les principaux effets dont l'incidence tend à être augmenter (de manière non significative) avec l'hypothermie légère sont [91] :

- Infection : 13% des patients en hypothermie, 7% des patients en normothermie (non significatif) [91],

- Coagulopathie : 26% des patients en hypothermie, 19% des patients en normothermie (non significatif) [91,97],
- Arythmies cardiaques : 36% des patients en hypothermie, 32% des patients en normothermie (non significatif) [91]. Bien que l'hypothermie diminue la fréquence cardiaque et augmente la résistance vasculaire systémique, on n'observe pas d'importante arythmie cardiaque dans le groupe en hypothermie dans l'étude de Bernard *et al.* [12],
- Augmentation possible de l'hyperglycémie [12],
- Instabilité hémodynamique [110],
- Perturbation électrolytique,
- Insuffisance rénale.

Certains auteurs [76] recommandent donc d'éviter l'application de l'hypothermie chez des patients présentant un choc cardiogénique sévère, un antécédent d'arythmie pour laquelle le patient suit un traitement à vie, une coagulopathie primaire ou chez des femmes enceintes.

Pour s'assurer que les effets néfastes soient facilement identifiés, les patients doivent subir des mesures quotidiennes de la numération formule sanguine complète, du temps de thromboplastine partielle et des concentrations plasmatiques en électrolytes. Le refroidissement doit être interrompu si les risques potentiels l'emportent sur les bénéfices.

**Tableau 11** : Principaux effets secondaires rencontrés chez l'homme lors d'une hypothermie inférieure à 35°C dans plusieurs études cliniques [34,66]

<b>Effets physiologiques pour maintenir la normothermie</b>	Chez le patient non sédaté : élévation thermique (frissons*, vasoconstriction périphérique, augmentation de l'activité musculaire) « Hibernation » sous 30°C (arrêt des frissons, diminution marquée du métabolisme)
<b>Effets neurologiques</b>	Sous 31°C : trouble de la conscience, coma
<b>Effets hémodynamiques</b>	Bradycardie* Baisse du débit cardiaque* Sous 32°C : arythmies* (supraventriculaires sous 30°C puis ventriculaires sous 28°C) Modifications électrocardiographiques Variation modérée de la pression sanguine et de la pression veineuse centrale* Augmentation de la saturation veineuse en oxygène Hypovolémie* (par hyperdiurèse) Ischémie myocardique
<b>Effets rénaux</b>	Hyperdiurèse induite* Dysfonction tubulaire et désordres hydroélectrolytiques* : hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie et hypocalcémie
<b>Effets métaboliques</b>	Diminution de la consommation en O <sub>2</sub> , de la production de CO <sub>2</sub> et du métabolisme global de 6-7% par °C (sauf celui des acides gras) : hyperlactatémie*, acidose métabolique modérée*, augmentation de la production d'acides gras, des corps cétoniques et du glycérol Diminution de la sensibilité à l'insuline (insulinorésistance) et de la sécrétion d'insuline (hyperglycémie)* Augmentation des taux circulants de catécholamines endogènes et du cortisol
<b>Effets immunohématologiques</b>	Thrombopénie modérée* Anomalies de la coagulation*, saignement* Leucopénie modérée* Anomalie des fonctions plaquettaires, des leucocytes et des macrophages Suppression de la libération des médiateurs de l'inflammation Augmentation du risque d'infection*
<b>Effets digestifs</b>	Altération du transit (iléus)* et de l'absorption digestive Hyperamylasémie*, pancréatite Cytolyse modérée*
<b>Effets pharmacocinétiques</b>	Altération du métabolisme et de la clairance de nombreux médicaments* (curares, propofol, fentanyl, phénytoïne, phénobarbital, verapamil, propranolol, ...)

*Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont indiqués par « \* ».*

## F) Variation des effets selon la température

Les différentes conséquences, bénéfiques ou délétères, de l'application de l'hypothermie pendant un arrêt cardiaque ne sont pas les mêmes selon la valeur de la température. Nous avons déjà vu qu'une hypothermie trop profonde, utilisée principalement dans les années 1950, était néfaste pour l'organisme et avait conduit à l'abandon de cette pratique en clinique.

En 1992, une étude expérimentale menée par Weinrauch *et al.* [101] s'est intéressée aux effets d'une hypothermie plus ou moins profonde appliquée après un arrêt cardiaque. Cinq groupes de six chiens soumis à un arrêt cardiaque par FV ont été formés :

- Groupe I : groupe témoin ( $T^{\circ} = 37,5^{\circ}\text{C}$ ),
  - Groupe II : hypothermie de  $15^{\circ}\text{C}$ ,
  - Groupe III : hypothermie de  $30^{\circ}\text{C}$ ,
- } appliquée pendant la reperfusion
- Groupe IV : hypothermie de  $34^{\circ}\text{C}$ ,
  - Groupe V : hypothermie de  $34^{\circ}\text{C}$  appliquée pendant la période de fibrillation ventriculaire.

Les résultats de cette étude sont décrits dans les paragraphes suivants.

### 1. Sur la fonction neurologique

Sur l'OPC (Outcome Performance Categories) (Annexe 4) : amélioration significative dans les groupes III, IV et V (vs. groupes I et II) 24 à 72 heures après la réanimation. Il n'y a pas de différence significative entre les résultats du groupe I et ceux du groupe II (Tableau 12).

**Tableau 12** : Meilleur OPC 24 à 72 heures après un arrêt cardiaque normotherme de 12,5 minutes et une reperfusion par shunt cardiopulmonaire de moins de 5 minutes pour chaque chien (chaque point représente un chien) dans l'étude de Weinrauch *et al.* [101]

OPC	Groupe I ( $37,5^{\circ}\text{C}$ )	Groupe II ( $15^{\circ}\text{C}$ )	Groupe III ( $30^{\circ}\text{C}$ )	Groupe IV ( $34^{\circ}\text{C}$ )	Groupe V ( $34^{\circ}\text{C}$ pendant l'ischémie)
5					
4	•••••	••••			
3	•	••	•••	••••	••
2			•••	••	•••
1					•

Sur le score de déficit neurologique : meilleur dans les groupes III, IV et V (vs. I et II). Il n'y a pas de différence entre les résultats du groupe I et ceux du groupe II.

Sur le score total de lésions cérébrales histologiques : moins de lésions dans les groupes III, IV et V (vs. I et II). Le score obtenu dans le groupe II (hypothermie très profonde) est significativement plus faible que dans le groupe I (normothermie).

## **2. Sur le système cardiovasculaire**

Les lésions macroscopiques du myocarde sont plus importantes dans les groupes où la température corporelle est la plus basse (groupes II et III).

Une arythmie est responsable de la mort de 2 chiens dans le groupe II.

Le débit cardiaque ne diffère pas significativement entre les groupes.

Pour l'hypothermie légère (34°C), les résultats confirment ceux obtenus dans des études antérieures [64,90]. Lorsqu'elle est induite dès le début de la reperfusion, elle améliore la fonction cérébrale sans nuire à la fonction cardiovasculaire.

L'hypothermie modérée (30°C) semble bénéfique pour la fonction cérébrale mais pas pour le système cardiovasculaire.

En revanche, l'hypothermie très profonde (15°C) induite après un arrêt cardiaque semble détériorer les fonctions neurologique et cardiovasculaire.

**En résumé, l'hypothermie légère à modérée induite pendant ou juste après l'épisode ischémique améliore les résultats neurologiques, alors que l'hypothermie profonde peut détériorer les fonctions cérébrale et cardiovasculaire.**

**Après un arrêt cardiorespiratoire, l'hypothermie thérapeutique présente de multiples bénéfices, notamment neurologiques, ce qui a motivé la réalisation d'un grand nombre d'études expérimentales et cliniques. Cependant, l'hypothermie doit être utilisée avec précaution car ses effets secondaires sont nombreux. Ils doivent être systématiquement surveillés, voire prévenus.**

## **V. MECANISMES D'ACTION CELLULAIRES ET MOLECULAIRES DE L'HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE**

Face à la quantité de données cliniques sur l'hypothermie thérapeutique, de nombreux scientifiques ont tenté d'expliquer le(s) mécanisme(s) d'action responsable(s) de l'effet de l'hypothermie suite à une ischémie cérébrale. Grâce à différentes études, des hypothèses ont été proposées et pourraient expliquer en partie les effets neuroprotecteurs de l'hypothermie utilisée dans la procédure de réanimation cardiorespiratoire : ralentissement des réactions enzymatiques de mort cellulaire, limitation des réactions produisant des radicaux libres, protection de la fluidité des membranes lipoprotéiques, réduction de la demande en oxygène dans des régions à flux sanguin réduit, réduction de l'acidose intracellulaire, inhibition de la biosynthèse, de la libération et de la consommation de neurotransmetteurs excitateurs [7,106].

Cependant, ces hypothèses ne suffisent pas et le mécanisme d'action précis reste encore incompris.

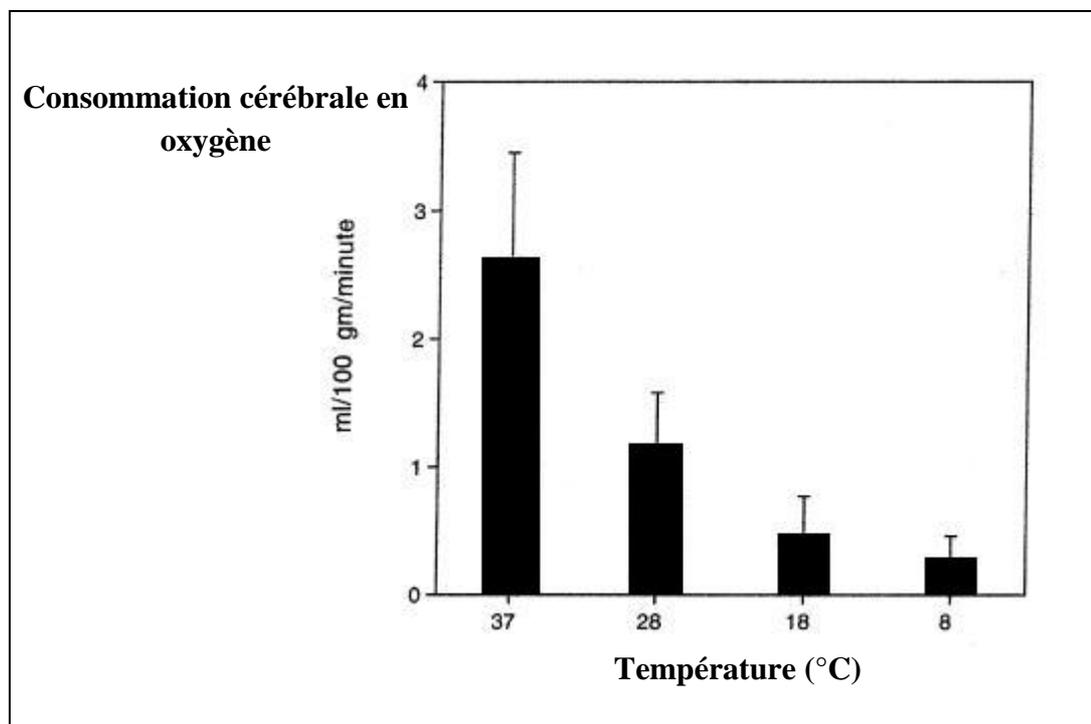
### **A) Action sur le métabolisme cellulaire**

Le ralentissement du métabolisme cellulaire a été la première explication proposée de l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie.

Des études menées sur des chiens ont montré que l'hypothermie réduisait la vitesse du métabolisme cérébral de 6-7% à chaque perte de température de 1°C (quand celle-ci est supérieure à 28°C) (d'après [76]). Ces variations obéissent à la loi de Hoff-Arrhenius qui stipule que la vitesse des réactions chimiques double quand la température augmente de 10°C et est réduite de moitié après une chute de 10°C [108].

Une étude d'Ehrlich *et al.* [36] réalisée chez des porcs a montré que le flux sanguin cérébral (CBF : Cerebral Blood Flow) diminuait régulièrement lors d'une chute de température (jusqu'à 18°C) : 62% de la valeur de base à 28°C, 36% à 18°C. Pour une hypothermie plus profonde, le CBF ne diminuait pas davantage. Parallèlement, l'activité métabolique cérébrale et la consommation en oxygène étaient réduites avec l'hypothermie : 50% de la valeur de base à 28°C, 19% à 18°C et 11% à 8°C (Figure 38).

**Figure 38** : Influence de la température corporelle sur la consommation cérébrale en oxygène dans un modèle expérimental chez des porcs [36]



Le rapport CBF/métabolisme cérébral est important à évaluer car il représente l'autorégulation du CBF selon les besoins métaboliques. Dans cette étude, ce rapport est bien conservé à 28°C, un peu moins à 18°C et 8°C. De la même manière, Sakoh *et al.* ont montré chez des porcs qu'un refroidissement rapide à 32°C restaurait la relation physiologique entre le métabolisme cérébral et la perfusion au-dessus du seuil de viabilité du tissu cérébral [86]. La baisse du débit sanguin cérébral participe à la diminution de la pression intracrânienne par réduction directe du volume du compartiment intravasculaire [99]. Cette relation entre niveau de pression intracrânienne et niveau de température est bien reconnue en pratique clinique.

Les scientifiques ont donc pensé que l'hypothermie diminuait les effets néfastes d'une privation en oxygène par une diminution des besoins de l'organisme en oxygène, et que cet effet était directement corrélé à la chute de température [106]. La focalisation initiale sur le métabolisme cellulaire explique pourquoi les premières études se sont presque exclusivement intéressées à l'application d'une hypothermie profonde.

Cependant, certaines études ont montré qu'une diminution même légère de la température corporelle pouvait diminuer l'étendue des lésions neuronales [18]. La diminution du métabolisme neuronal n'est donc pas la seule explication à l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie

## **B) Diminution de la production d'acides aminés excitateurs et de radicaux libres**

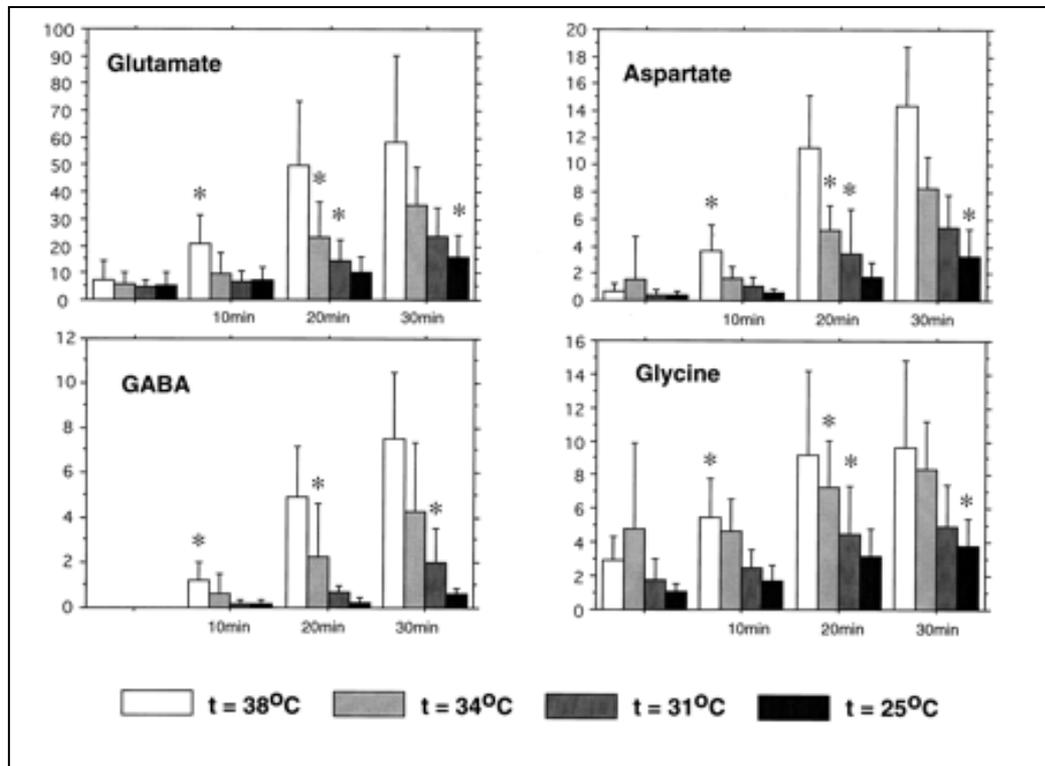
Une autre hypothèse de l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie est l'inhibition de la libération d'acides aminés excitateurs [74]. Ces composés, incluant le glutamate et l'aspartate, sont libérés dans l'espace extracellulaire juste après la dépolarisation anoxique de la membrane cellulaire et leurs concentrations extracellulaires élevées jouent un rôle important dans la mort neuronale.

Pour mettre en évidence l'influence de l'hypothermie sur la concentration extracellulaire de différents acides aminés excitateurs, Busto *et al.* [19] ont soumis des rats à 20 minutes d'ischémie globale avec une température cérébrale de 36°C, 33°C ou 30°C. La concentration extracellulaire de glutamate dans le striatum était 5 fois plus importante après la période d'ischémie chez les animaux normothermes. En revanche, la concentration de glutamate ne variait presque pas chez les animaux hypothermes (ou doublait au plus pour les animaux à 33°C). D'autres études similaires, entreprises dans différentes espèces animales, ont évalué l'influence de l'hypothermie sur d'autres acides aminés excitateurs que le glutamate. Le refroidissement semble atténuer la libération d'aspartate et prévenir l'augmentation de la concentration extracellulaire de glycine chez des lapins à 29°C [8]. Une étude de Matsumoto *et al.* [71] a cependant montré qu'une hypothermie de 32°C chez des lapins n'avait aucune influence sur la glycine.

La diminution de la concentration de glutamate peut résulter d'une diminution de sa libération et/ou d'une augmentation de sa consommation. Il est cependant difficile d'imaginer le froid comme un procédé qui stimulerait la consommation ; les effets de l'hypothermie sont donc sûrement dus à la variation de la libération de glutamate [74].

Cependant, l'hypothermie diminue-t-elle le taux d'acides aminés excitateurs libérés ou retarde-t-elle seulement leur libération? Une étude expérimentale a été menée par Nakashima *et al.* sur des rats refroidis à différentes températures : 38°C, 34°C, 31°C ou 25°C [74]. Quelque soit la température, l'ischémie et la dépolarisation étaient suivies d'une augmentation de la concentration extracellulaire de quatre acides aminés excitateurs : glutamate, aspartate, glycine et GABA. L'ampleur de cette augmentation était cependant atténuée par la baisse de température et était variable selon les acides aminés (Figure 39).

**Figure 39** : Concentrations extracellulaires cérébrales post-ischémiques de glutamate, aspartate, glycine et GABA chez des rats soumis à un arrêt cardiaque et à différentes températures [74]

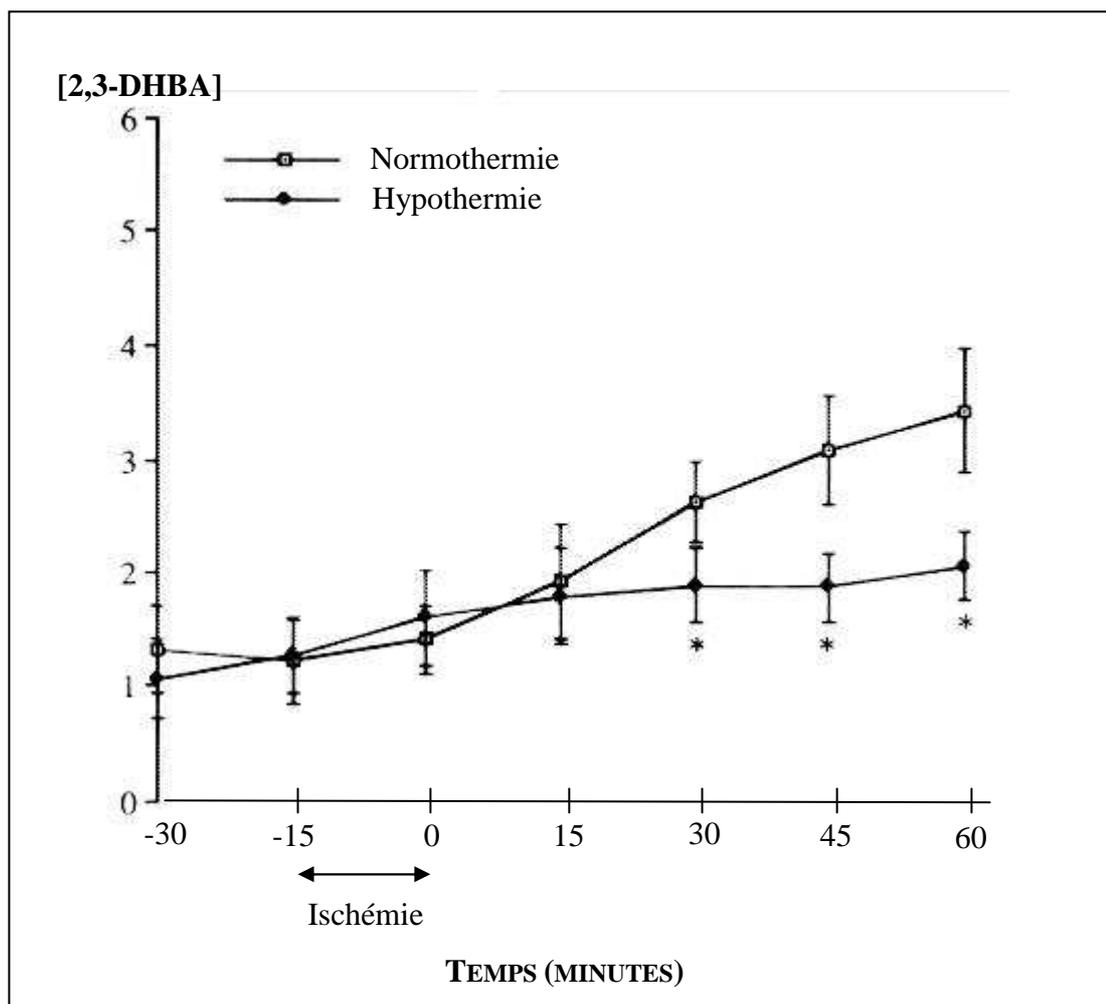


Dans l'étude de Nakashima *et al.*, l'hypothermie a permis d'atténuer la libération de ces quatre acides aminés excitateurs, le GABA étant le plus sensible au refroidissement, la glycine la moins sensible. La durée jusqu'à la dépolarisation post-ischémique variait également avec la température : 70 secondes à 38°C et 169 secondes à 31°C. L'hypothermie peut donc influencer la concentration en glutamate extracellulaire post-ischémique de deux manières : en retardant le moment de dépolarisation et en ralentissant directement la vitesse de libération post-ischémique. L'ampleur de cette influence de la température est compatible avec un mécanisme faisant intervenir un transporteur. La sensibilité différente des acides aminés excitateurs suggère que différents mécanismes de libération/consommation sont impliqués.

Parallèlement, l'hypothermie permet la diminution de la production de radicaux libres pendant la phase de reperfusion. En effet, la plupart des effets toxiques durant l'ischémie-reperfusion est liée à la voie de la NO-superoxyde-peroxynitrite et aux cascades enzymatiques oxydatives qui en résultent. La réaction cellulaire à l'ischémie-reperfusion peut être tellement intense que les principaux mécanismes compensateurs sont dépassés [66]. L'étude de Globus *et al.* en 1995, a été la première à démontrer que la formation post-ischémique de radicaux hydroxyl dans le cerveau était une réaction température-dépendante [43]. Cette constatation a également été observée par Kil *et al.* [55] (Figure 40). Des études sur des rats ont ensuite mis

en évidence les effets neuroprotecteurs de l'hypothermie via la réduction des réserves en NO et peroxy-nitrite [23,53] et par le biais d'une limitation des flux métaboliques (en particulier, une diminution de la respiration mitochondriale) ce qui permet aux mécanismes compensateurs de faire face [66].

**Figure 40** : Influence de la température cérébrale sur la production post-ischémique de radicaux hydroxyl (évaluée indirectement par le dosage du 2,3-DHBA = acide 2,3-dihydroxybenzoïque) [55]



L'hypothermie semble donc intervenir à la fois sur la libération d'acides aminés excitateurs pendant l'ischémie et à la fois sur la production de radicaux libres pendant la reperfusion.

De plus, lors de l'ischémie cellulaire, il existe un couplage entre l'augmentation intracellulaire, mitochondriale et réticuloplasmique de la concentration en calcium et la production de radicaux libres. L'entrée de calcium (impliquée dans la majorité des processus

de mort cellulaire) est sous la dépendance de canaux ioniques spécifiques mais également de canaux ouverts par les radicaux libres. L'hypothermie semble stabiliser la perméabilité membranaire et limiter le passage de calcium. De plus, l'augmentation de la stabilité de la barrière hémato-méningée est susceptible de limiter la formation d'un œdème cérébral et donc de diminuer la pression intracrânienne [66]. L'hypothermie réduit également la toxicité induite par le calcium en inactivant les caspases (protéases qui rompent le cytosquelette et le noyau) [1].

### **C) Influence sur les médiateurs de l'inflammation**

Au cours de la reperfusion, des médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  sont relargués en grande concentration et sont responsables d'une aggravation des lésions cellulaires.

On pense que l'hypothermie a un rôle anti-inflammatoire et cytoprotecteur. Cependant, des études menées par différents laboratoires ont montré que l'hypothermie pouvait affaiblir les défenses de l'organisme. En effet, si l'hypothermie retarde la production de cytokines inflammatoires (TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ), elle en augmente la durée et l'importance [38]. Cette augmentation de la production de TNF- $\alpha$  est principalement liée à la prolongation de la transcription du gène TNF- $\alpha$  ainsi qu'à l'activation du facteur pléiotrope de transcription, NF- $\kappa$ B dans des conditions d'hypothermie. Le délai initial de la production de TNF- $\alpha$  peut ainsi retarder l'activation des défenses naturelles de l'organisme. Cependant, sa production prolongée lors d'une exposition continue à l'hypothermie peut conduire à une augmentation des lésions tissulaires et contribuer alors au déficit neurologique dans certaines situations cliniques. Cependant, l'expression d'autres gènes régulés par le NF- $\kappa$ B peut être plus élevée ; c'est le cas de multiples protéines anti-apoptiques dont l'augmentation de l'expression confère une cytoprotection et améliore alors le résultat clinique dans d'autres conditions (Figure 45).

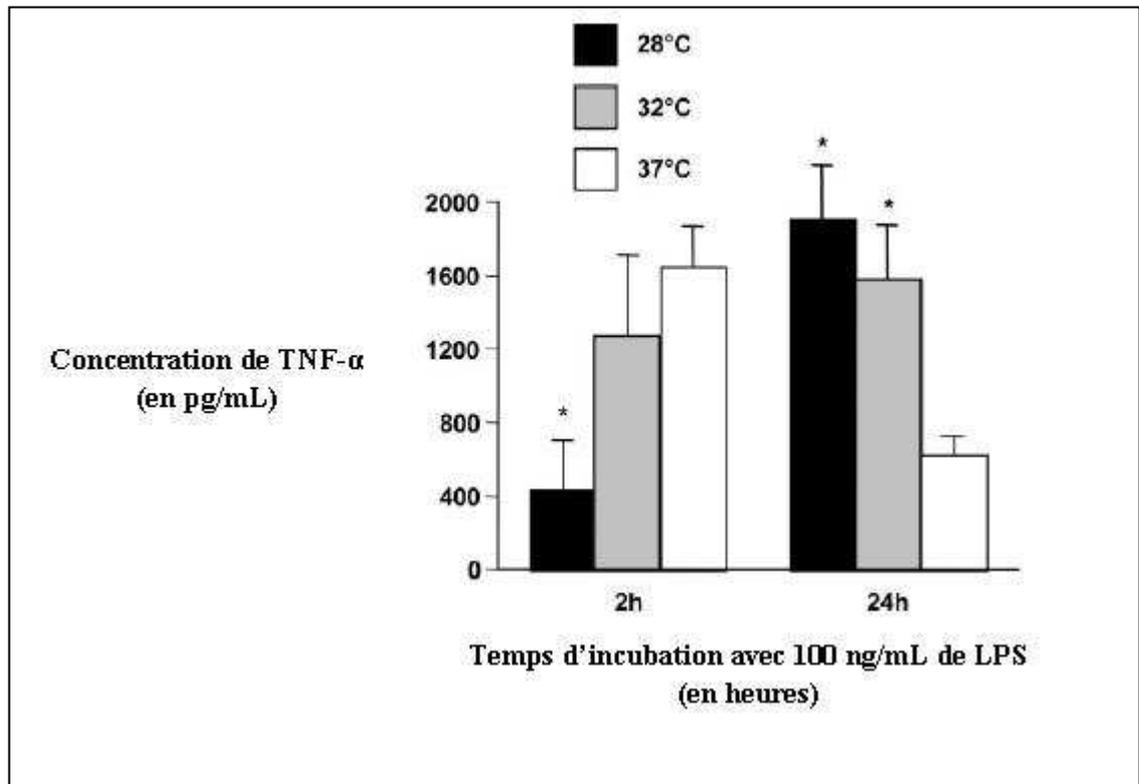
Fairchild *et al.* [37] ont travaillé sur des cellules THP-1 (lignée des cellules monocytaires leucémiques) humaines exposées à un lipopolysaccharide (LPS) et ont évalué l'effet d'une hypothermie modérée (32°C) ou marquée (28°C) sur la voie classique d'activation de NF- $\kappa$ B. Cette voie fait intervenir I $\kappa$ B- $\alpha$  (inhibiteur de NF- $\kappa$ B) et IKK- $\beta$  responsable de la dégradation de I $\kappa$ B- $\alpha$ . Les résultats de cette étude sont résumés ci-après :

- *L'hypothermie modérée ou marquée de longue durée (24 heures) a augmenté la production de TNF- $\alpha$ .*

A 37°C, le LPS a stimulé la libération rapide de TNF- $\alpha$  dont la concentration maximale était atteinte au bout de 2 heures. Après 24 heures, la valeur de la concentration était à 38% de la concentration maximale. A 28°C et 32°C, les concentrations de TNF- $\alpha$  au bout de 2 heures d'hypothermie étaient respectivement de 27% et de 77% de la concentration à 37°C au même instant. Cependant, au bout de 24

heures, les concentrations étaient respectivement 3,1 et 2,5 fois plus élevées que celle à 37°C (Figure 41).

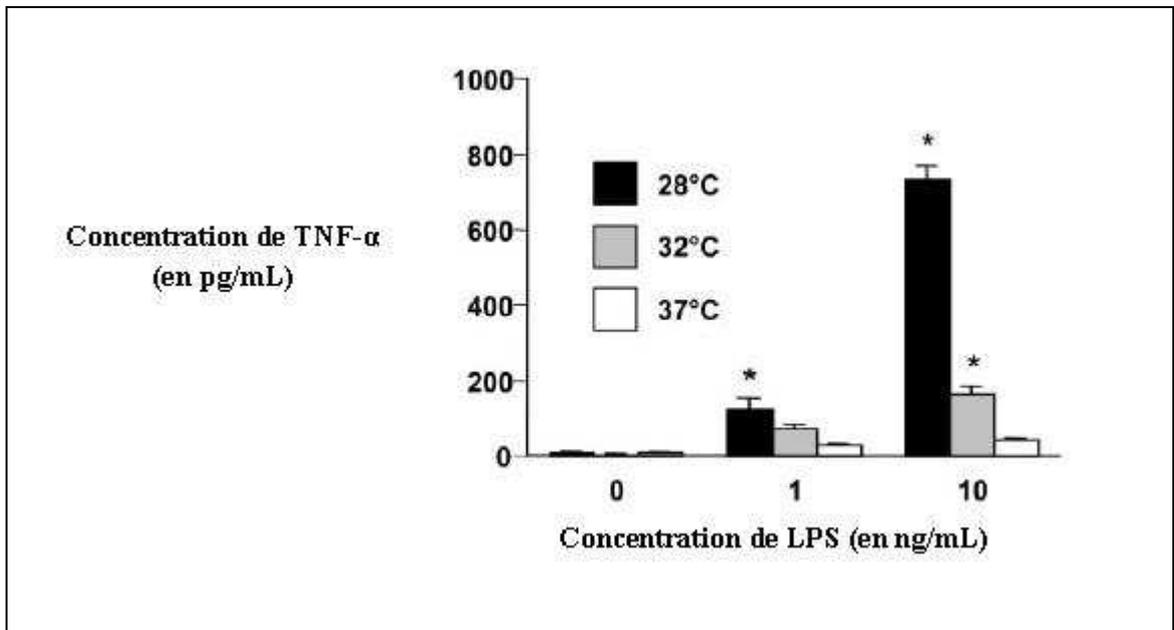
**Figure 41** : Influence de l'hypothermie sur la production de TNF- $\alpha$  sur des cellules exposées à un lipopolysaccharide pendant 2 ou 24 heures [37]



- *L'hypothermie modérée ou marquée de courte durée (2 heures) suivie d'un réchauffement (37°C pendant 22 heures) a augmenté la production de TNF- $\alpha$ .*

L'exposition des cellules à 10 ng/mL de LPS à 28°C ou 32°C pendant seulement 2 heures suivie d'une incubation à 37°C sans LPS pendant 22 heures, a suffi pour augmenter la sécrétion de TNF- $\alpha$  de 18,4 et 3,7 fois respectivement par rapport aux cellules à 37°C (Figure 42).

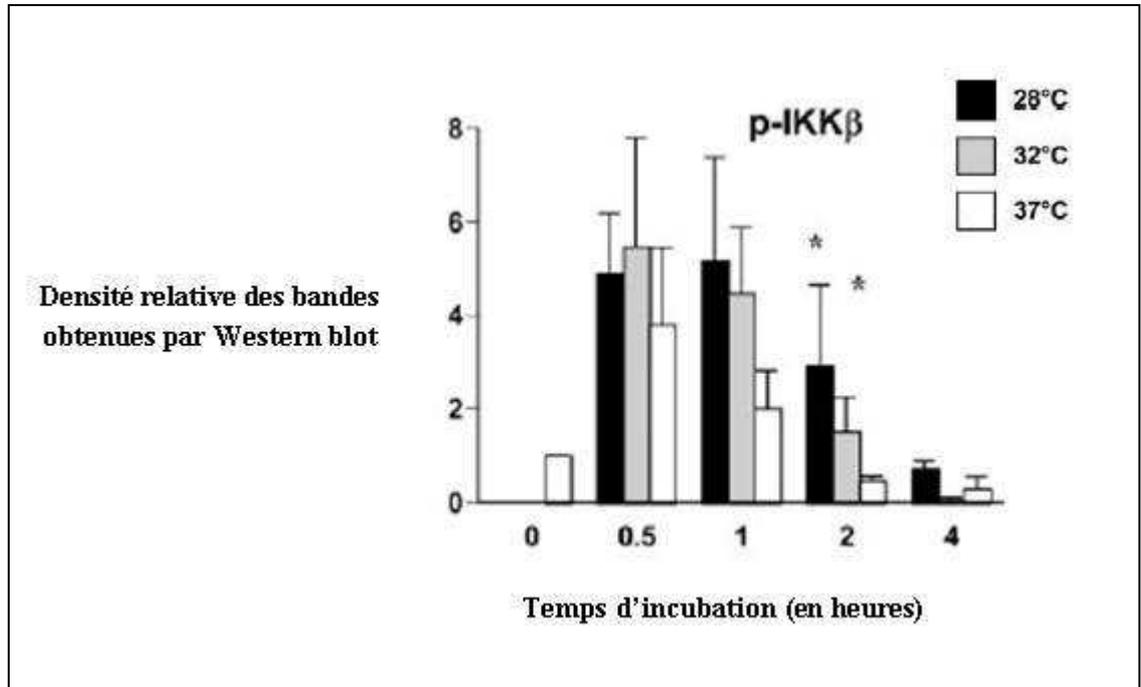
**Figure 42** : Influence de l'hypothermie sur la production de TNF- $\alpha$  sur des cellules exposées à différentes concentrations de lipopolysaccharides pendant 2 heures [37]



- *L'hypothermie a augmenté l'activation de NF- $\kappa$ B induite par le LPS.*

Comme l'illustre la Figure 43, l'hypothermie a augmenté la phosphorylation de IKK- $\beta$  (à 28°C, 1,3, 2,7 et 7 fois plus importante par rapport aux cellules à 37°C après respectivement 0,5, 1 et 2 heures respectivement et donc la dégradation d'I $\kappa$ B- $\alpha$  (à 28°C, perte rapide d'I $\kappa$ B- $\alpha$  au bout de 0.5 heure).

**Figure 43** : Influence de l'hypothermie sur la phosphorylation des kinases d'I $\kappa$ B- $\alpha$  sur des cellules exposées à un lipopolysaccharide [37]



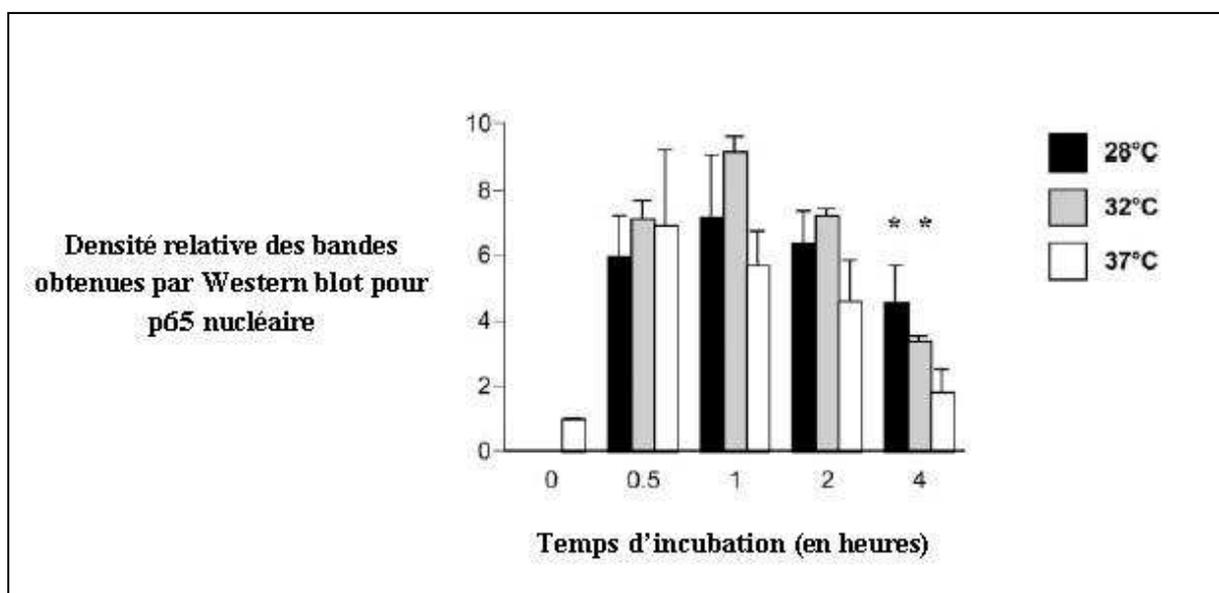
- *L'hypothermie a retardé la réexpression d'I $\kappa$ B- $\alpha$ .*

La réexpression d'I $\kappa$ B- $\alpha$ , qui contribue à l'inhibition de la transcription de NF- $\kappa$ B, est différée de plusieurs heures dans les cellules exposées à l'hypothermie (2 heures pour les cellules placées à 28°C).

- *L'hypothermie prolonge la durée de localisation nucléaire de NF- $\kappa$ B p65.*

I $\kappa$ B- $\alpha$  facilite le transport nucléo-cytoplasmique de NF- $\kappa$ B. L'accumulation nucléaire de NF- $\kappa$ B p65 est significativement prolongée dans les cellules placées en hypothermie : la concentration nucléaire de p65 est 1,4 et 2,5 fois plus élevée, respectivement après 2 et 4 heures par rapport à la concentration dans les cellules placées à 37°C (Figure 44).

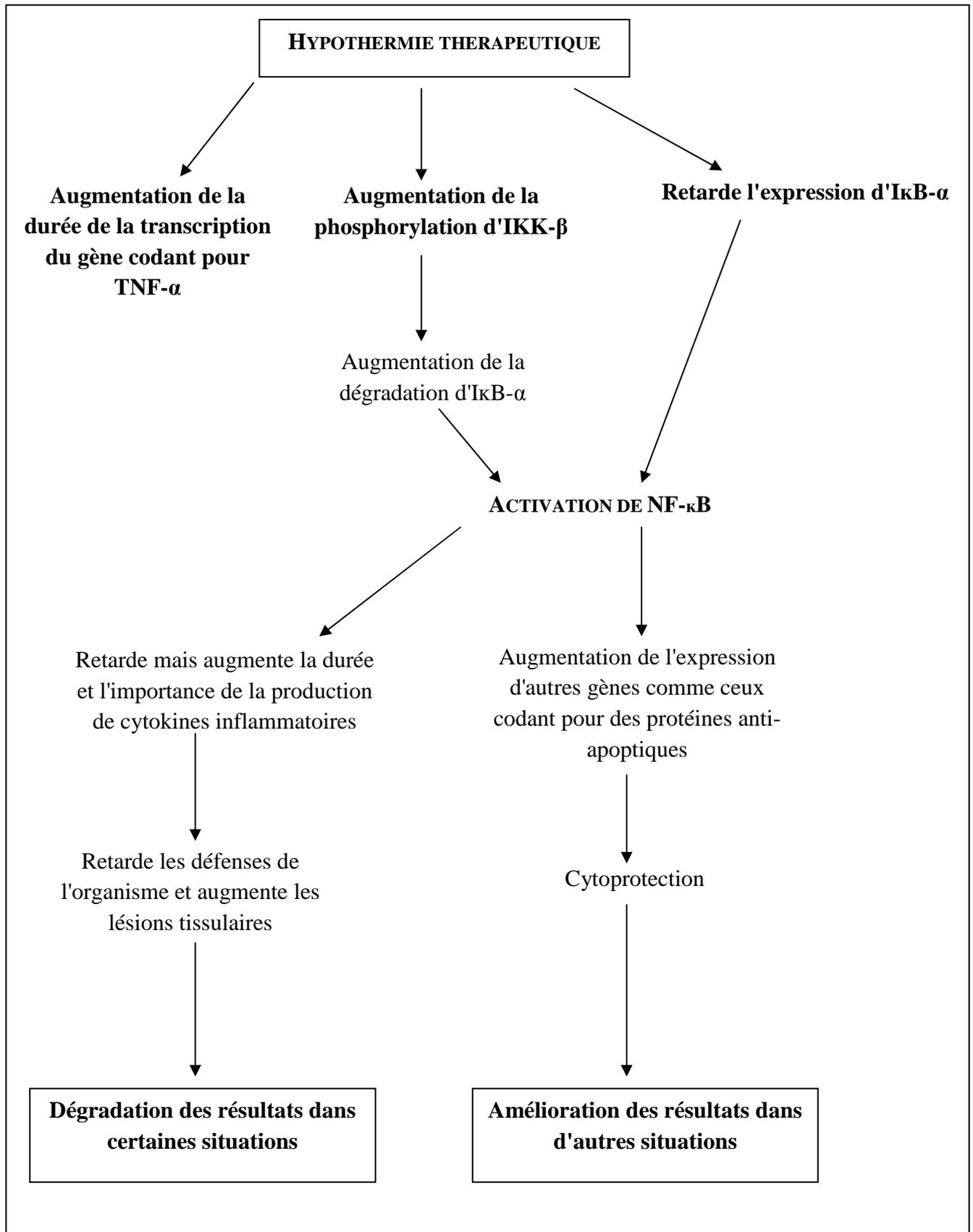
**Figure 44** : Influence de l'hypothermie sur la durée de la localisation nucléaire de NF- $\kappa$ B p65 sur des cellules exposées à un lipopolysaccharide [37]



L'hypothermie modifie donc les réactions cytoplasmiques et nucléaires (augmentation de la phosphorylation des kinases d'I $\kappa$ B- $\alpha$  (IKK- $\beta$ ), réexpression tardive d'I $\kappa$ B- $\alpha$ , localisation nucléaire de NF- $\kappa$ B p65 prolongée), responsables de la prolongation de la durée d'activation de NF- $\kappa$ B et de l'expression importante de cytokines pro-inflammatoires (Figure 45).

D'autres études montrent une réduction de l'activation de NF- $\kappa$ B et de la production de cytokines pro-inflammatoires lors d'une exposition de courte durée à l'hypothermie. Skumpia *et al.* [87] ont en effet étudié un modèle d'endotoxémie chez le rat et ont montré qu'une hypothermie sévère (18-24°C) de 2h30 diminuait l'activation de NF- $\kappa$ B et l'expression de l'IL-1 $\beta$  dans le cœur. Parallèlement, une étude clinique réalisée sur des patients réanimés d'un arrêt cardiorespiratoire a montré que la concentration d'IL-6 (cytokine pro-inflammatoire) était significativement plus importante dans le groupe traité par une hypothermie de 34°C [42]. Dans une autre étude menée sur des cerveaux de souris, la concentration d'IL-6 diminue et celle d'IL-1  $\alpha$  augmente à 33°C [111]. Ces résultats divergents peuvent s'expliquer par la capacité de l'hypothermie à retarder l'activation de NF- $\kappa$ B tout en prévenant son inactivation [37].

**Figure 45** : Représentation schématique de l'influence de l'hypothermie thérapeutique sur les médiateurs de l'inflammation



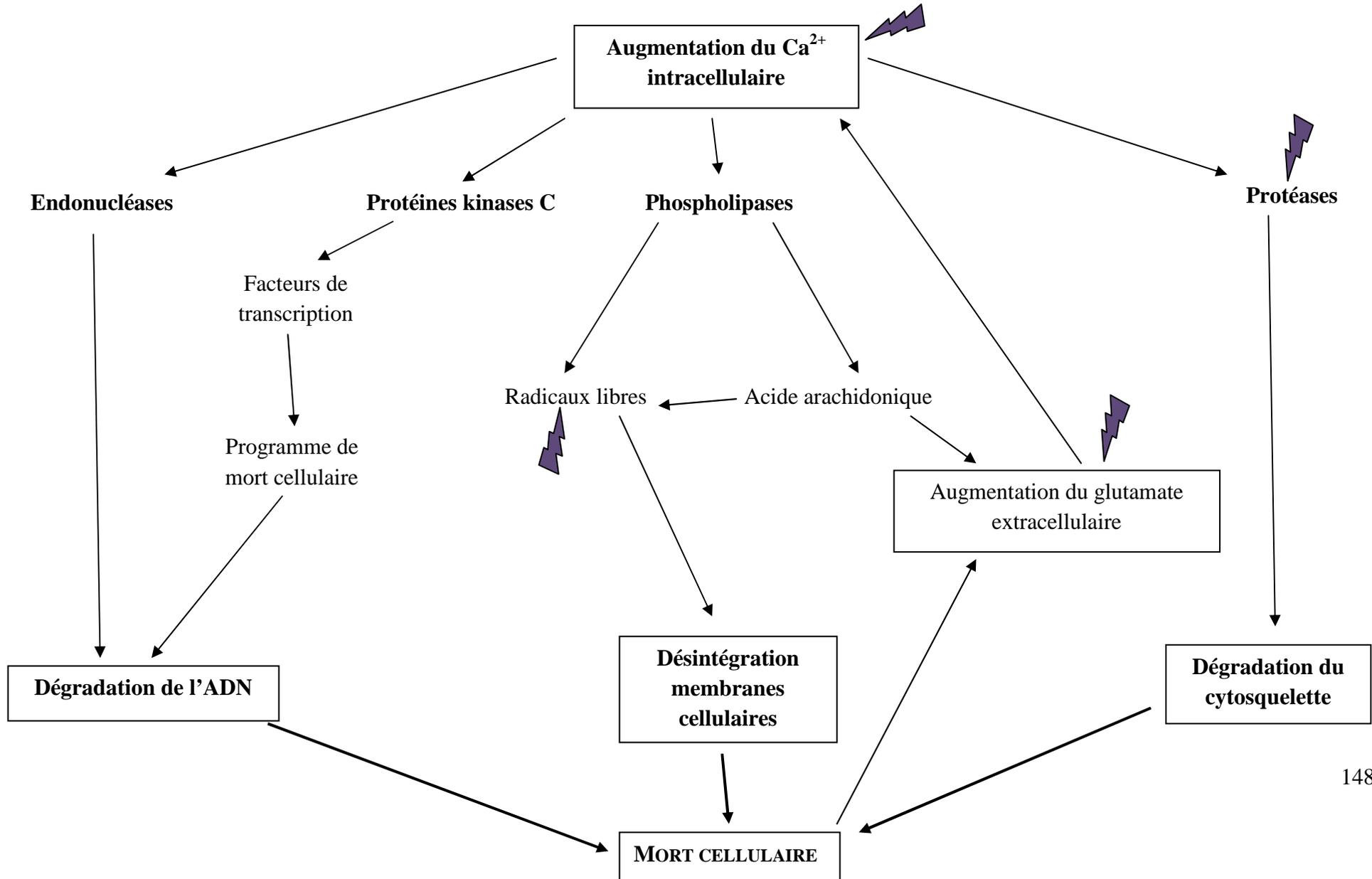
**Tableau 13** : Synthèse des mécanismes protecteurs et des effets bénéfiques induits par l'hypothermie thérapeutique après un arrêt cardiaque [34]

Mécanisme protecteur	Effet bénéfique cérébral	Délai de survenue post-ACR
Diminution de la demande métabolique cérébrale	Réduction de la consommation tissulaire en oxygène de 5 à 8% pour chaque degré de température abaissé (rétablissant un couplage normal avec le débit sanguin cérébral abaissé)	Plusieurs heures à quelques jours
Diminution de la production de radicaux libres lors des phénomènes d'ischémie-reperfusion	Réduction des lésions induites par le stress oxydatif	Plusieurs heures à plusieurs jours
Diminution de la cascade excitotoxique et de l'influx calcique intracellulaire	Inhibition de la production, du relargage et de l'activité de certains neurotransmetteurs (glutamate, lactate, etc. ...) Blocage de l'activation des kinases et diminution de l'hyperexcitabilité secondaire à l'excitotoxicité	Depuis les premières minutes jusqu'à 72 heures
Stabilisation de la perméabilité membranaire	Limitation de l'acidose intracellulaire	Plusieurs heures à quelques jours
Préservation de l'intégrité mitochondriale	Augmentation de l'homéostasie énergétique	Plusieurs heures à plusieurs jours
Modulation de la réponse inflammatoire et immunitaire	Retarde la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires mais augmentation de la durée et de l'importance de la sécrétion	Depuis la première heure jusqu'au 5 <sup>ème</sup> jour
Protection contre le phénomène de thermo-pooling <sup>o</sup>	Réduction de l'hyperthermie (et de la souffrance cellulaire secondaire) dans les zones cérébrales lésées dont la température est de 2 à 3°C plus élevée que la température centrale	Quelques minutes à plusieurs jours
Protection vis-à-vis des mécanismes d'apoptose	Blocage (ou retard) des réactions enzymatiques responsables de la destruction neuronale (inhibition de la voie de la caspase)	Plusieurs heures à plusieurs jours voire semaines
Limitation de l'altération de la barrière hémato-méningée et de l'accroissement de la perméabilité vasculaire	Diminution de l'œdème cérébral et de l'hypertension intracrânienne	Plusieurs heures à plusieurs jours
Effet anticoagulant	Limitation de la formation de microthrombi délétères	Quelques minutes à quelques jours
Effet antiépileptique		Quelques heures à plusieurs jours

<sup>o</sup> Le thermopooling cérébral représente les zones du cerveau dont la température est plus élevée (de 2-3°C) que la température centrale.



**Figure 47** : Représentation simplifiée des niveaux d'action (représentés par des flèches violettes) de l'hypothermie thérapeutique permettant de réduire les lésions lors d'ischémie-reperfusion cérébrale



## **VI. PLACE ACTUELLE DE L'HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE DANS LE DOMAINE MEDICAL**

Quelque soit l'affection considérée, le rationnel de l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique est lié à la prévention des lésions d'ischémie-reperfusion et plus spécifiquement dans le domaine de la neuroprotection.

### **A) Les différentes indications de l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique en médecine humaine**

L'application de l'hypothermie thérapeutique en médecine humaine est actuellement indiquée dans deux principales situations [1] :

- Chez des patients adultes inconscients réanimés d'un arrêt cardiaque extrahospitalier. Dans ce cas, l'hypothermie est d'ailleurs recommandée par l'American Heart Association et l'European Resuscitation Council (Advanced Life Support Task Force de l'ILCOR). Ces associations ont fourni les recommandations suivantes pour l'application de l'hypothermie thérapeutique [76] :
  - Les patients adultes inconscients avec une circulation spontanée après une réanimation cardiorespiratoire doivent être refroidis à 32-34°C pendant 12 à 24 heures lorsque le rythme initial est une fibrillation ventriculaire,
  - Un tel refroidissement peut également être bénéfique, mais avec un niveau de preuve inférieur, pour d'autres rythmes cardiaques ou pour des arrêts intrahospitaliers.
  
- Encéphalopathies hypoxique-ischémiques des nouveau-nés. La forme la plus sévère d'ischémie périnatale peut conduire à une faiblesse du développement neurologique responsable de quadriparésie spastique, de déficience cognitive sévère et d'épilepsie. Le refroidissement semble réduire la mortalité des nouveau-nés atteints sans augmenter le risque d'apparition de déficits sévères chez les survivants. Les effets néfastes pouvant éventuellement survenir sont minimes face aux bénéfices sur la survie et le développement neurologique (d'après [1]).

L'hypothermie peut également être utilisée pour d'autres indications [7,66] :

- **Traumatisme crânien.** Dans ce contexte, les résultats sont discutés. Une étude menée par Marion *et al.* (d'après [7]) a démontré l'amélioration de la fonction neurologique chez des patients traumatisés lorsque l'hypothermie était induite 10 heures après le traumatisme, à 33°C pendant 24 heures. Parallèlement, d'autres études cliniques ont

conclus que l'hypothermie n'avait pas d'effets bénéfiques chez des patients avec des lésions cérébrales sévères [1]. Malgré ces résultats, les scientifiques ont continué à étudier l'intérêt de l'hypothermie lors d'un traumatisme crânien. Des métaanalyses ont ainsi mis en évidence qu'une application précoce, adaptée et d'assez longue durée pouvait présenter des avantages chez des jeunes patients dont la pression intracrânienne est élevée.

- **Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ou ischémiques.** Schwab *et al.* ont démontré, dans un essai clinique réalisé sur 25 patients ayant subi une grave attaque de l'artère cérébrale médiale, que l'hypothermie ne réduisait pas seulement la pression intracrânienne mais diminuait également la concentration extracellulaire en acides aminés excitateurs. Cette diminution était corrélée avec la récupération neurologique de patients ayant subi une attaque ischémique aiguë.
- L'induction de l'hypothermie pendant une **chirurgie cardiaque** est utilisée avec succès depuis les années 1950 pour protéger le cerveau d'une ischémie globale.

D'autres applications sont proposées mais les études suggérant l'intérêt de l'hypothermie dans ces indications restent limitées. Ces indications ne font donc pas l'objet de consensus ni de recommandation internationale :

- **Lésions médullaires traumatiques,**
- **Intoxication au monoxyde de carbone,**
- **Etat de mal épileptique,**
- **Embolie gazeuse cérébrale,**
- **Encéphalopathies hépatiques.** Une insuffisance hépatique aiguë peut altérer l'état mental et augmenter la pression intracrânienne,
- **Méningites bactériennes,**
- **Chocs hémorragiques,**
- **Brûlures étendues,**
- **Syndrome de détresse respiratoire aiguë.** L'hypothermie réduit l'hypercapnie. Villar et Slutsky (d'après (7)) obtiennent une diminution du taux de mortalité de 34% chez des patients avec un syndrome de détresse respiratoire aigu traité avec l'hypothermie,

- **Asthme aigu grave,**
- **Arythmies réfractaires,**
- **Choc cardiogénique,**
- Cardioprotection contre l'**infarctus myocardique** chez des patients subissant une revascularisation par angioplastie percutanée,
- **Tachycardies post-opératoires,**
- **Sepsis sévère,**
- **Syndrome de Reye.**

## **B) Application réelle de l'hypothermie thérapeutique en médecine humaine**

Malgré les recommandations de l'ILCOR, une étude récente (2005) menée auprès de 265 médecins urgentistes, de médecins des services de soins intensifs et de cardiologues montre que 87% d'entre eux n'ont jamais utilisé l'hypothermie suite à un arrêt cardiaque [2]. Une étude canadienne menée en 2008 auprès de 247 médecins indique que 53% n'utilisent pas l'hypothermie thérapeutique [54]. Leurs principales raisons pour ce manque d'utilisation sont des données jugées insuffisantes malgré les recommandations, un refroidissement techniquement difficile à mettre en place et trop lent, l'absence de protocole précis dans les services d'urgence.

Selon le groupe HACA, sur les 375 000 arrêts cardiaques en Europe chaque année, 30 000 patients présenteraient les caractéristiques pour être traités par l'hypothermie thérapeutique et celle-ci pourrait prévenir un déficit neurologique chez 1200 à 7500 patients [91].

Aucune étude clinique animale n'a pour le moment été publiée. Cette thèse représente donc l'étape préliminaire d'une éventuelle future étude clinique au service des urgences de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, portant sur l'application de l'hypothermie thérapeutique lors des arrêts cardiorespiratoires chez les carnivores domestiques.



## **ETUDE EXPERIMENTALE**



# ETUDE DES ARRETS CARDIORESPIRATOIRES SURVENANT A L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

## **I. OBJECTIF DE L'ETUDE**

Bien que la physiopathologie de l'arrêt cardiorespiratoire soit mieux connue et que les méthodes de réanimation soient plus adaptées, le taux de réussite des réanimations cardiopulmonaires reste très faible en médecine vétérinaire [107]. L'hypothermie thérapeutique a montré un réel effet bénéfique, à la fois sur la survie et sur la guérison neurologique, lors de multiples études de laboratoire et d'études cliniques humaines. Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude clinique n'a été menée chez les carnivores domestiques pour évaluer son impact sur la réanimation cardiopulmonaire et les séquelles neurologiques après un ACR. C'est dans l'optique de réaliser à terme une étude clinique évaluant l'intérêt de l'hypothermie thérapeutique en cas d'arrêt cardiorespiratoire à l'ENVA que cette thèse a été réalisée. Cependant, avant d'envisager la mise en place d'une telle étude, il était nécessaire de mener une étude préliminaire sur les circonstances des arrêts cardiorespiratoires survenant à l'ENVA. L'objectif du présent travail a donc été de réaliser une étude épidémiologique des ACR observés à l'ENVA entre décembre 2008 et juillet 2009. Cette étude a été réalisée sur la base des réponses à un questionnaire disponible au service des urgences. Les internes et assistants de ce service étaient sollicités pour remplir ce questionnaire lorsqu'ils avaient à prendre en charge un ACR. Notre travail a donc consisté en la préparation de ce questionnaire et en l'analyse des données une fois les questionnaires remplis.

## **II. MATERIEL ET METHODE**

Afin d'étudier les circonstances des arrêts cardiorespiratoires survenant à l'ENVA, nous avons créé une fiche pouvant être remplie par les cliniciens en cas d'ACR (Figure 48). Cette fiche a eu pour objectif de recenser les données épidémiologiques et le(s) protocole(s) de réanimation utilisé(s) à l'ENVA ainsi que d'appréhender la faisabilité d'une étude clinique sur l'application de l'hypothermie thérapeutique. Pour des raisons pratiques, les fiches ont été mises en place uniquement au service des urgences sur le chariot de réanimation, de décembre 2008 à juillet 2009 (8 mois). La récolte des fiches était régulière : en moyenne, une fois par semaine. Certaines fiches ont également été remplies au service des hospitalisations suite à des arrêts cardiorespiratoires dont j'étais témoin.

Des courriers électroniques et une feuille sur le chariot de réanimation ont permis d'informer les internes et les étudiants en clinique de l'existence de la fiche à remplir.

## **1. Les paramètres étudiés**

Comme le montre la fiche détaillée à la figure 48, nous avons relevé les principales caractéristiques épidémiologiques des animaux (espèce, race, sexe, âge, poids), les modalités de survenue de l'arrêt (heure, pathologie concomitante, nature de l'ACR, etc...), les modalités de réanimation (soins apportés, chocs électriques, doses d'adrénaline, température des animaux, etc...) et le devenir des animaux (récurrence d'un arrêt, survie à 24 heures, etc...)

## **5. Analyse des résultats**

Les données ont été exprimées en pourcentage ou en moyenne  $\pm$  écart-type. Les pourcentages ont été comparés par le test du Khi-2, le degré de significativité a été fixé à  $p < 0,05$ .



**Figure 48** : Exemple de la fiche mise en place au service des urgences et remplie en cas d'arrêt cardiorespiratoire (2/2)

**Traitement :**

Evaluation de la fonction neurologique (par rapport au début de la RCP) : score de Glasgow :

A 5 minutes : ..... A 2 heures : ..... A 24 heures : .....

<b>2<sup>EME</sup> ARRET CARDIO-RESPIRATOIRE :</b>	Heure de l'arrêt : .....
Heure du début de la réanimation : ..... T° rectale au moment de l'arrêt : .....°C	
Observations ECG (Fc, rythme, anomalies, ....) :	
- heure : .....	Description :
- heure : .....	Description :
Massage cardiaque : externe <input type="checkbox"/> interne <input type="checkbox"/> Ventilation : masque <input type="checkbox"/> intubation <input type="checkbox"/> débit O <sub>2</sub> : ..... Utilisation du défibrillateur : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Nb de chocs : ..... Voltage : ..... Succès de la défibrillation : oui <input type="checkbox"/> (heure : ....., rythme : .....) non <input type="checkbox"/>	
<b>Molécules administrées :</b> <input type="checkbox"/> Adréraline : .....mg/kg heure : ..... voie : .....mg/kg heure : ..... voie : .....mg/kg heure : ..... voie :	<input type="checkbox"/> Atropine : .....mg/kg heure : ..... voie : .....mg/kg heure : ..... voie : <input type="checkbox"/> Autres : .....mg/kg heure : ..... voie : .....mg/kg heure : ..... voie : <input type="checkbox"/> Fluidothérapie : ..... débit : .....
<b>ISSUE DE LA REANIMATION :</b> succès <input type="checkbox"/> heure de reprise d'une respiration spontanée : ... échech <input type="checkbox"/> heure de reprise d'une circulation spontanée : ... euthanasie <input type="checkbox"/>	

N.B. : En cas de 3<sup>eme</sup> arrêt, utiliser une 2<sup>eme</sup> fiche àagrafer à la 1<sup>eme</sup>.

**SUIVI POST-REANIMATION**

Heure										
T° rectale (à mesurer toutes les heures)										

Pression sanguine (valeurs et temps de réalisation) :

Gaz du sang (valeurs et temps de réalisation) :

Lactates (ou autres paramètres biochimiques d'intérêt) :

**Traitement :**

Evaluation de la fonction neurologique (par rapport au début de la RCP) : score de Glasgow :

A 5 minutes : ..... A 2 heures : ..... A 24 heures : .....

### III. RESULTATS

#### A) La récolte des données

Au total, **25 fiches** ont pu être récoltées. Cependant, quelques fiches n'étaient pas complètes. Notre étude incluait **12 chiens et 12 chats** (une fiche ne présentant pas les informations concernant l'animal).

La **répartition des horaires de survenue des ACR** est illustrée dans le tableau 14. Les différentes plages horaires utilisées pour la classification ont été choisies en fonction des personnes présentes au service des urgences :

- un urgentiste et un interne (13-20 h),
- deux internes (20-24 h),
- un seul interne (24-8 h).

Le créneau 8-13 h a été ajouté pour les ACR ne survenant pas au service des urgences. Les ACR n'ont pas été significativement observés à un créneau horaire par rapport à un autre ( $p = 0,13$ ).

**Tableau 14** : Classification des arrêts cardiorespiratoires (ACR) selon leur horaire de survenue au cours de la journée

CRENEAUX HORAIRES	NOMBRE D'ACR
8-13 h	5
13-20 h	11
20-24 h	4
24-8 h	4

#### B) Les arrêts cardiorespiratoires dans les espèces canine et féline

##### 1. Données épidémiologiques

Les arrêts ont été observés dans de multiples **rares** canines (8 races dans notre étude : Yorkshire terrier, Léonberg, Rottweiler, Pitbull, Labrador, Drahthaar, Bichon, Bouledogue français), de petit ou de grand format. Ils ont été observés chez plusieurs **rares** félines (3 races dans notre étude : Européen, Siamois, Chartreux).

Sur les 10 chiens dont le **sexe** était connu, 6 étaient des mâles (dont 3 castrés) et 4 des femelles (dont 2 stérilisées). Sur les 12 chats dont le **sexe** était connu, 5 étaient des mâles (dont 1 castré) et 7 des femelles (dont 2 stérilisées) (Tableau 15).

**Tableau 15** : Classification des chiens et des chats victimes d'arrêt respiratoire ou cardiorespiratoire en fonction de leur sexe

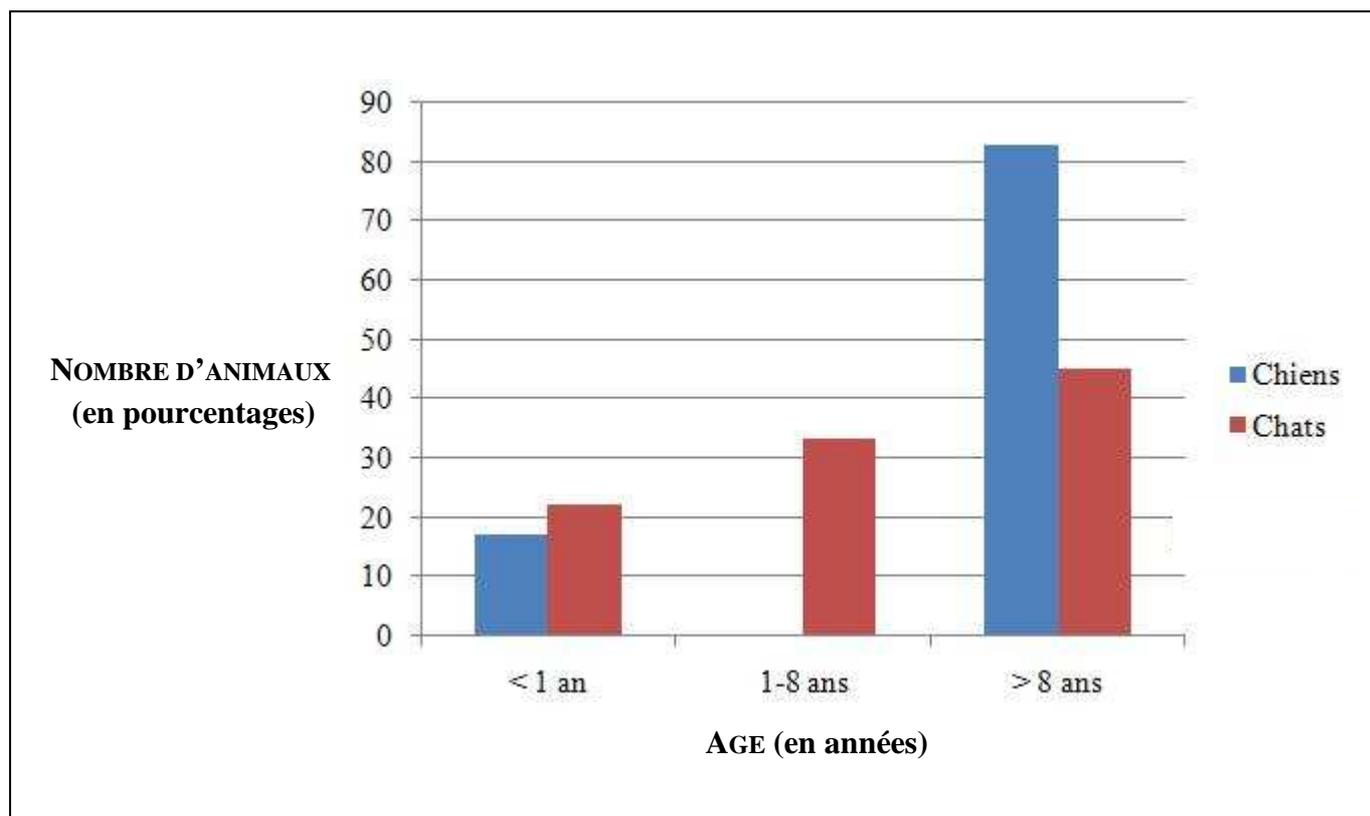
<b>SEXE</b>	<b>CHIEN (n = 12)</b>	<b>CHAT (n = 12)</b>
<b>Mâle</b>	6 (dont 3 castrés)	5 (dont 1 castré)
<b>Femelle</b>	4 (dont 2 stérilisées)	7 (dont 2 stérilisées)
<b>Sexe inconnu</b>	2	/

Les chiens étaient **âgés** de  $9,2 \pm 4,3$  ans avec des valeurs comprises entre 4 mois et 13 ans. Les chiens âgés ( $> 8$ ans) étaient significativement ( $p = 0,02$ ) plus atteints que les plus jeunes ( $< 8$  ans). Les chats étaient **âgés** de  $4,9 \pm 5,2$  ans avec des valeurs comprises entre 8 mois et 13 ans (Tableau 16 et Figure 49). Les chats âgés ( $> 8$ ans) n'étaient pas significativement plus atteints que les plus jeunes ( $p = 0,74$ ).

**Tableau 16** : Classification des chiens et des chats victimes d'arrêt respiratoire ou cardiorespiratoire en fonction de leur âge

<b>AGE</b>	<b>CHIEN (n = 12)</b>	<b>CHAT (n = 12)</b>
<b>&lt; 1 an</b>	2	2
<b>1-8 ans</b>	0	3
<b>&gt; 8 ans</b>	10	4
<b>Age inconnu</b>	0	3

**Figure 49** : Classification des chiens et des chats victimes d'arrêt respiratoire ou cardiorespiratoire en fonction de leur âge



## 2. Caractéristiques des arrêts

Les arrêts cardiorespiratoires ont été enregistrés chez 9/12 des chiens (75%) et les arrêts respiratoires chez 2/12 (16,7%). La **nature de l'arrêt** était indéterminée dans 1 cas (8,3%). Les arrêts **cardiorespiratoires** ont été enregistrés chez 11 des chats (91,7%) et les arrêts **respiratoires** chez 1 (8,3%) (Tableau 17).

**Tableau 17** : Classification des chiens et des chats en fonction de la nature de l'arrêt (cardiorespiratoire ou respiratoire)

NATURE DE L'ARRET	CHIEN	CHAT
ACR	9	11
Arrêts respiratoires	2	1
Indéterminé	1	/

Comme le montre le Tableau 18, leur **étiologie** était variée chez les chiens et les chats : respiratoire, cardiovasculaire, anesthésie, choc, hyperkaliémie, etc....

**Tableau 18** : Classification des différentes causes supposées d'arrêts cardiorespiratoires et arrêts respiratoires chez les chiens et les chats

*Remarque : pour un même arrêt, plusieurs causes supposées peuvent être possibles*

CAUSES DE L'ARRET	CHIENS	CHATS
<b>Respiratoire</b>	3	8
<b>Cardiovasculaire</b>	1	2
<b>Rénal</b>	1	0
<b>Hépatique</b>	0	0
<b>Neurologique</b>	0	0
<b>Anesthésie</b>	1	0
<b>Choc</b>	6	2
<b>Hémorragie</b>	0	1
<b>Infection</b>	0	0
<b>Intoxication</b>	0	0
<b>Hyperkaliémie</b>	0	2
<b>Autre</b>	0	1

Le **rythme précédant l'ACR** était (lorsqu'il était mis en évidence) une tachycardie ventriculaire chez 4 des chiens (50%) et une bradycardie chez 2 chiens (25%). Une ou plusieurs extrasystoles ventriculaires ont également été visualisées à l'ECG chez 2 chiens (25%). Une tachycardie ventriculaire était observée chez 3 des chats (50%) et une bradycardie chez 2 chats (33,3%). Une ou plusieurs extrasystoles ventriculaires ont également été visualisées à l'ECG chez 1 chat (16,7%) (Tableau 19).

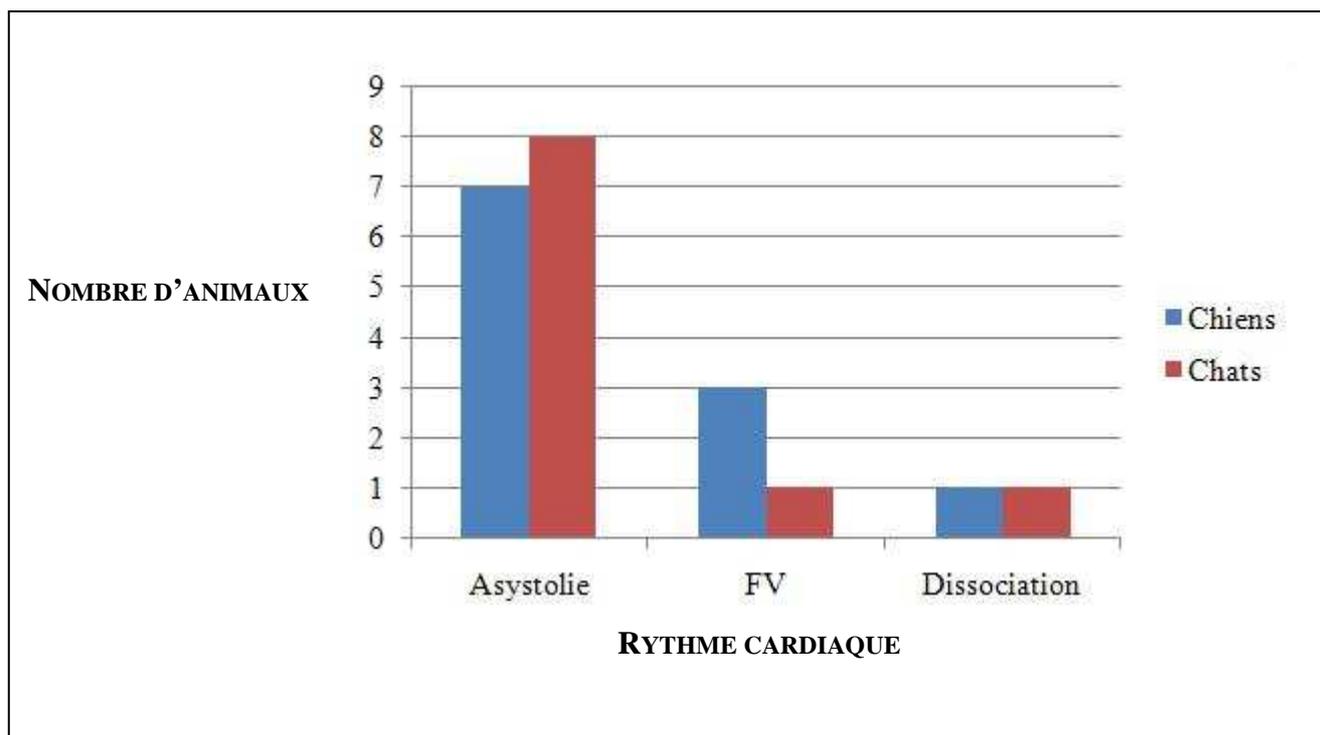
**Tableau 19** : Classification des chiens et des chats en fonction du rythme précédant l'arrêt cardiaque

RYTHME CARDIAQUE	CHIENS	CHATS
<b>Tachycardie ventriculaire</b>	4	3
<b>Bradycardie</b>	2	2
<b>ESV</b>	2	1

*Remarque* : Si l'animal subit plusieurs ACR consécutifs et présente différents rythmes avant chaque arrêt, un même animal peut être comptabilisé plusieurs fois. En revanche, s'il n'y avait pas de monitoring ECG avant l'ACR, aucun rythme n'a été enregistré pour cet animal.

Chez les chiens, l'asystolie représentait 63,6% des **anomalies observées à l'ECG** durant l'ACR, la fibrillation ventriculaire 27,3% et l'activité électrique sans pouls 9,1%. Chez les chats, l'asystolie représentait 80% des **anomalies observées à l'ECG** durant l'ACR, la fibrillation ventriculaire 10% et l'activité électrique sans pouls 10% (Figure 50).

**Figure 50** : Classification des chiens et des chats en fonction de l'anomalie observée à l'ECG pendant l'arrêt cardiaque



### C) La réanimation cardiopulmonaire

Pour les 25 fiches, 13 personnes différentes étaient responsables des animaux ayant été victimes d'un ACR.

Le nombre de personnes participant à la réanimation n'est pas connu pour la majorité des RCP car la question a été intégrée tardivement à la fiche (Tableau 20). Cependant, pour les 7 RCP dont le **nombre d'intervenants** est connu, celui-ci est supérieur à 3, chiffre jugé suffisant dans la littérature pour une réanimation de bonne qualité (Cf. 1<sup>ère</sup> partie).

**Tableau 20** : Classification des réanimations cardiopulmonaires (RCP) en fonction du nombre d'intervenants

NOMBRE D'INTERVENANTS LORS DE LA REANIMATION	NOMBRE DE RCP
<b>3</b>	4
<b>4</b>	2
<b>6</b>	1
<b>Indéterminé</b>	18

La réanimation était en général **initiée** rapidement après la survenue de l'ACR (Tableau 21), cet intervalle n'étant jamais supérieur à 5 minutes (lorsqu'il était connu).

**Tableau 21** : Classification des réanimations cardiopulmonaires (RCP) en fonction de l'intervalle arrêt cardiorespiratoire (ACR) - début de la RCP

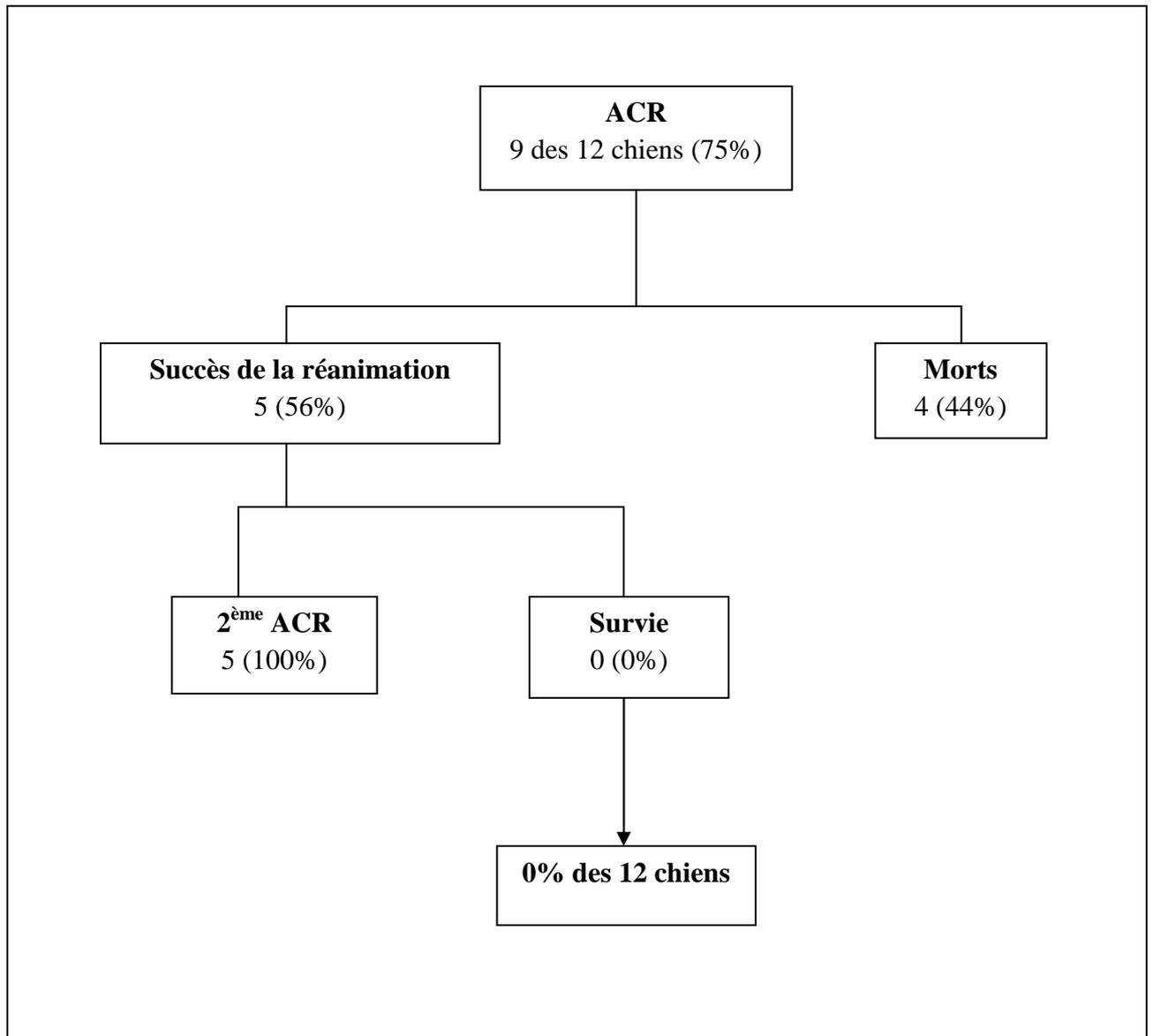
INTERVALLE ACR-DEBUT DE LA RCP (EN MINUTES)	NOMBRE DE RCP
<b>0</b>	13
<b>1</b>	3
<b>2</b>	1
<b>5</b>	1
<b>Indéterminé</b>	7

La **durée de la réanimation** varie de 5 à 35 minutes (moyenne = 17 minutes).

Sur les 9 chiens victimes d'arrêt cardiorespiratoire, 5 (55,6%) ont repris une ventilation et une circulation spontanées (Figure 51). Ces 5 chiens réanimés ont tous été victimes d'un deuxième arrêt cardiorespiratoire 4 à 25 minutes après la reprise de la circulation spontanée. Aucun de ces chiens n'est rentré à son domicile.

Sur les 2 chiens victimes d'arrêt respiratoire, 2 (100%) ont repris une ventilation spontanée. Ces 2 chiens réanimés n'ont pas été victimes d'un deuxième arrêt respiratoire et ont pu rentrer à leur domicile.

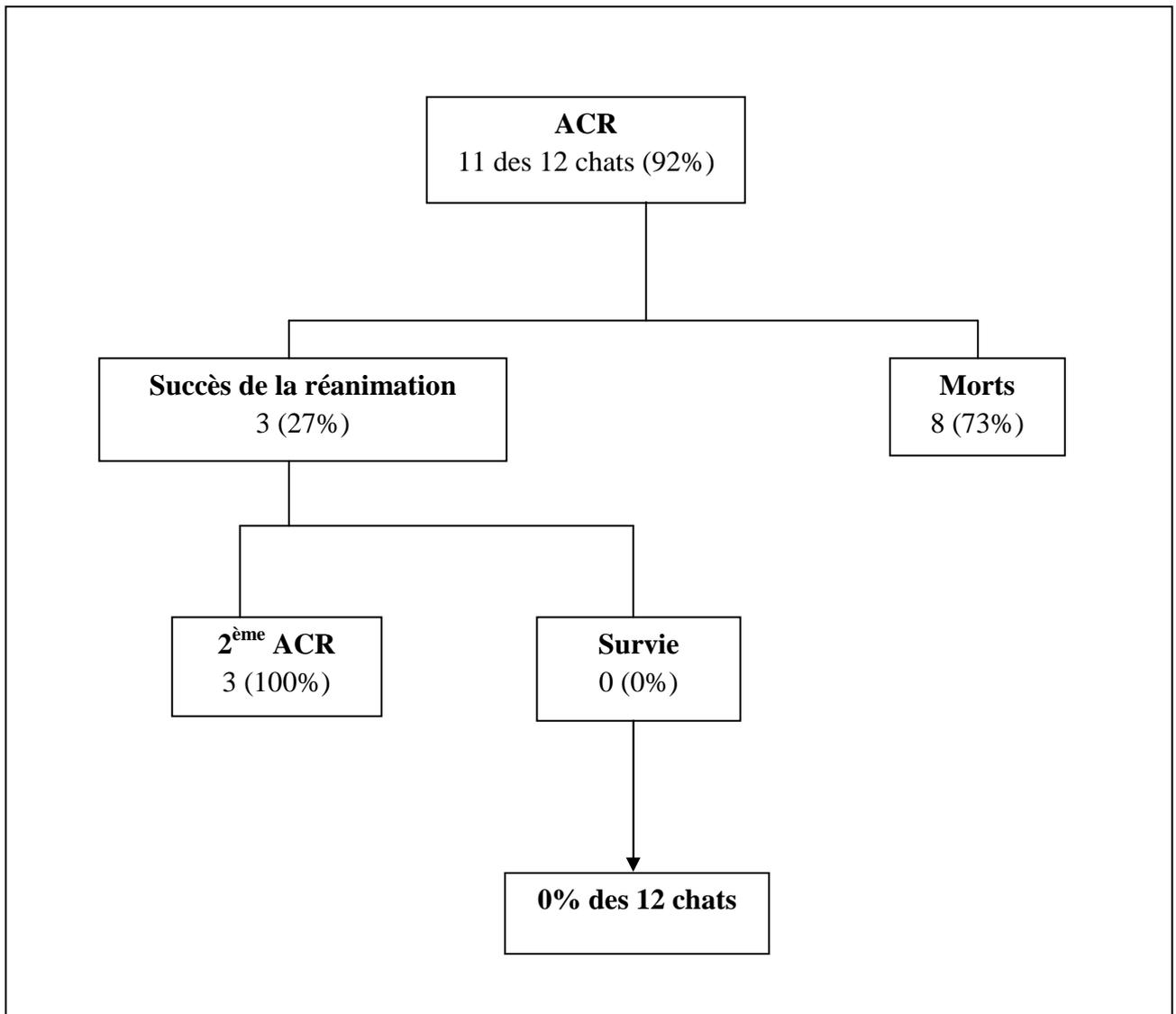
**Figure 51** : Présentation des résultats observés après réanimation cardiopulmonaire chez les chiens



Sur les 11 chats victimes d'arrêt cardiorespiratoire, 3 (6,8%) ont repris une ventilation et une circulation spontanées (Figure 52). Ces 3 chats réanimés ont tous été victimes d'un deuxième arrêt cardiorespiratoire 10 minutes à plusieurs heures après la reprise de la circulation spontanée. Aucun de ces chats n'est rentré à son domicile.

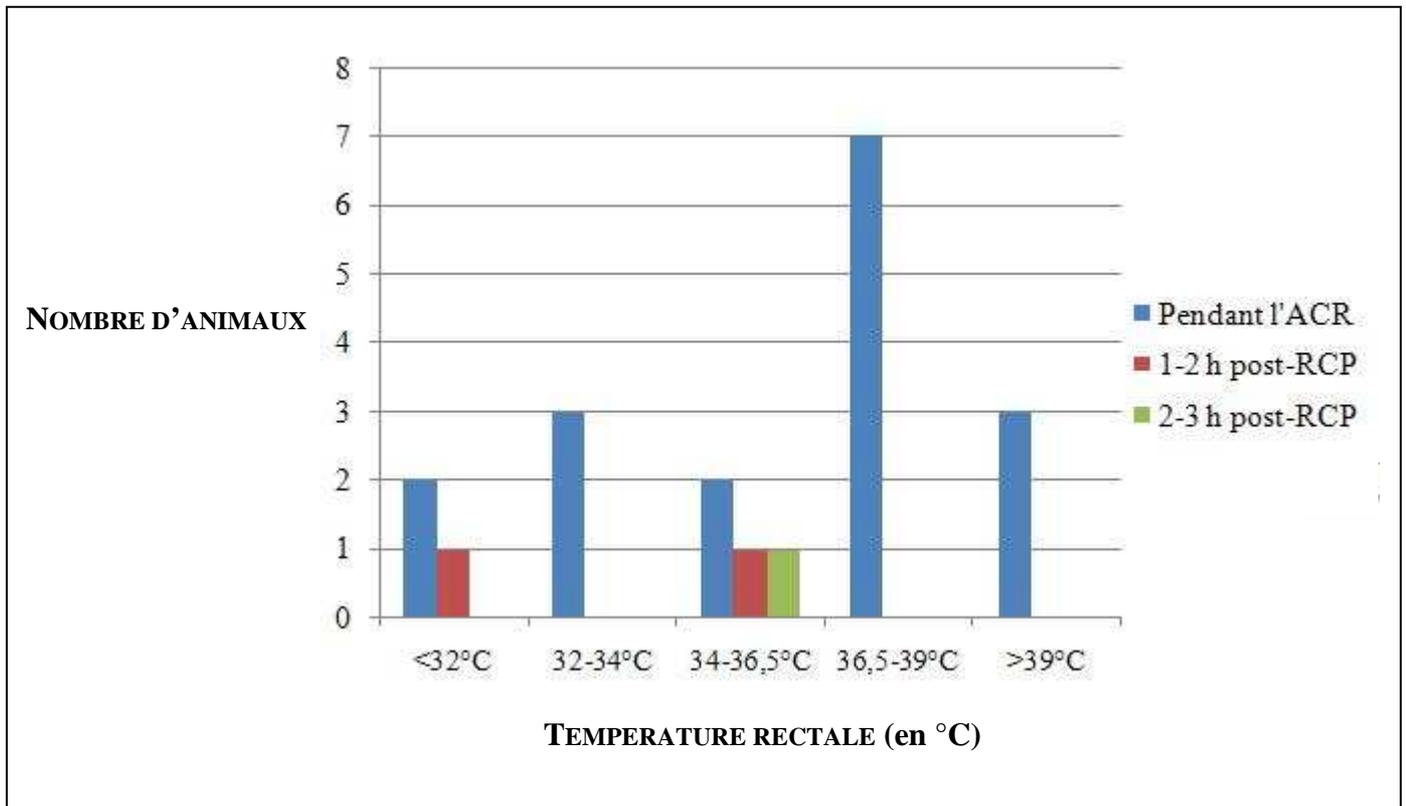
Le chat victime d'arrêt respiratoire a repris une ventilation spontanée. Il n'a pas été victime d'un deuxième arrêt respiratoire et a pu rentrer à son domicile.

**Figure 52** : Présentation des résultats observés après réanimation cardiopulmonaire chez les chats



La **température rectale** n'a pas pu être mesurée pour les 25 animaux. Les résultats sont présentés dans la figure 53. On remarque que pendant l'ACR, les animaux ont tendance à avoir une température rectale normale.

**Figure 53** : Classification des animaux selon leur température rectale pendant l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) et 1 à 3 heures après la réanimation cardiopulmonaire (RCP)



La relation entre le succès de la réanimation et la température est illustrée dans le tableau 22.

**Tableau 22** : Relation entre la température rectale des animaux et la réussite de la réanimation

Réussite de la réanimation ?	Hypothermes (<36,5°C)	Normothermes (36,5-39°C)	Hyperthermes (>39°C)
Oui	5	1	1
Non	2	7	1

Le taux de réussite de réanimation n'est pas significativement différent entre les 3 groupes (hypo-, normo- ou hyperthermes) mais le groupe en hypothermie présente une tendance à une meilleure réussite de la réanimation que le groupe en normothermie ( $p = 0,10$ ).

Le **score de Glasgow** n'a été calculé que pour 3 des animaux réanimés une première fois (Tableau 23). Celui-ci était très faible, caractéristique d'un déficit neurologique sévère.

**Tableau 23** : Classification des animaux selon leur score de Glasgow 5 min, 2 h ou 24 h après la réanimation cardiopulmonaire (RCP)

Score de Glasgow	A 5 min post-RCP	A 2 h post-RCP	A 24 h post-RCP
3-8	3	2	/
9-14	/	/	/
15-18	/	/	/

## IV. DISCUSSION

### A) Limites liées à la méthode de récolte des données

Pour étudier les circonstances des ACR survenant à l'ENVA, une autre méthode avait été envisagée dans un premier temps : utiliser le logiciel « Clovis » pour récolter les données a posteriori. Cependant, cette technique nécessitait l'association d'un mot-clef (en rapport avec la réanimation) au compte-rendu pour retrouver facilement les données, ce qui était rarement utilisé. Nous avons alors décidé de créer une fiche pouvant être rempli par les cliniciens en cas d'ACR. Ainsi, elle nous a permis de récolter un certain nombre de données. Elle présente en revanche l'inconvénient de ne pas garantir que nous avons réellement recensé tous les ACR survenant aux urgences pendant la période donnée.

### B) Discussion sur les données récoltées

**Nombre de fiches** : Seules 25 fiches ont pu être recueillies en 8 mois. Or, pour beaucoup d'ACR ayant eu lieu aux urgences, aucune fiche n'a été complétée. Notre étude sur les arrêts cardiorespiratoires porte donc sur un échantillon de petite taille, ce qui pose sûrement un problème de représentativité. De plus, dans ces 25 fiches, des données manquent (température, score de Glasgow, etc.... et même parfois la signalisation de l'animal) ; l'interprétation peut donc être erronée. Au final, c'est plus le nombre de fiches et les informations fournies que la qualité intrinsèque des fiches qui réduit le nombre et la qualité des données récoltées. L'absence de l'investigateur principal au moment de l'ACR est sans doute responsable du faible nombre de fiches et des données manquantes.

**Horaire de survenue des ACR :** Les ACR semblent survenir indifféremment à un créneau horaire ou à un autre. Dans l'optique d'une future étude clinique sur l'hypothermie thérapeutique, ce paramètre ne présente donc pas un obstacle à la mise en place de l'hypothermie, un urgentiste entraîné étant sur place aux horaires de survenue de la majorité des ACR.

**Age des animaux :** Les chiens âgés sont significativement plus atteints que les plus jeunes ( $p = 0,02$ ). Chez les chats, toutes les catégories d'âge sont atteintes. Ce résultat est en accord avec celui de Wingfield et Van Pelt [107] obtenu chez 265 animaux.

**Etiologie des ACR :** Dans notre étude, les ACR des chiens font principalement suite à un état de choc (6 chiens) ou une affection respiratoire (3 chiens). Les ACR des chats sont principalement dus à une affection respiratoire (8 chats), cardiovasculaire (2 chats), à un choc (2 chats) ou une hyperkaliémie (2 chats). D'après la littérature [49,100,107], la plupart des ACR chez les carnivores domestiques surviennent lors d'une anesthésie générale. Notre étude se concentre sur les ACR survenant aux urgences de l'ENVA, expliquant peut-être cette différence. Les arrêts suite à une anesthésie (1 chien et aucun chat dans notre étude) sont sûrement sous-représentés par rapport aux autres études alors que ceux faisant suite à un choc sur-représentés (6 chiens et 2 chats dans notre étude).

Au total, l'asystolie représente 71,4% des **anomalies observés à l'ECG** durant l'ACR, la fibrillation ventriculaire 19% et l'activité électrique sans poulx 9,5% (Tableau 27 et figure 53). La proportion d'asystolies est significativement plus importante que les chiffres trouvés dans la littérature (Cf. 1<sup>ère</sup> partie). Il est possible que l'intervalle entre l'ACR et le début de l'enregistrement ECG soit plus long dans notre étude et masque la FV ou l'activité électrique sans poulx préalables qui, non traitées, évoluent en asystolie.

Le **protocole de réanimation** semble être constant et correspond aux recommandations de la littérature vétérinaire. Cela s'explique par la présentation d'une séance de travaux dirigés sur mannequin sur la conduite à tenir en cas d'ACR par la responsable du service des urgences. De plus, des feuilles explicatives sont affichées dans la salle de réanimation.

**Succès de la réanimation :** Pour tous les ACR, plus de 3 personnes ont participé à la réanimation. La prise en charge est toujours rapide mais le résultat est souvent un échec. D'autres facteurs interviennent donc dans la réussite de la réanimation, comme sa qualité (les acteurs de la réanimation ne s'entraînent pas régulièrement) ou l'état de santé de l'animal avant l'ACR (souvent critique aux urgences). Ainsi, d'après notre étude, le taux de reprise de la circulation spontanée est équivalent à celui trouvé dans la littérature : 56% chez les chiens et 27% chez les chats. Cependant, 100% des animaux subissent un deuxième ACR et la survie à long-terme est plus faible que dans la littérature (0% de survie à 24 heures pour les animaux victimes d'ACR). En revanche, pour les 3 animaux victimes d'arrêt respiratoire, le taux de réussite est de 100%. Il existe certainement un biais lié au remplissage des fiches après l'arrêt : lorsqu'un animal décède, le matériel et le chariot de réanimation sont rangés et les

intervenants pensent plus facilement à remplir la fiche. En revanche, lorsque l'animal survit, toute l'équipe est mobilisée pour stabiliser l'animal.

Comme présenté dans le Tableau 22, il semble exister une relation entre la température rectale des animaux et la réussite de la réanimation. Les animaux en hypothermie présentant une tendance à une meilleure réussite de la réanimation que les animaux normothermes, cela restant cependant non significatif ( $p=0,10$ ).

Cependant, étant donné le faible taux de réussite observé dans notre étude, il est impossible d'établir une relation entre température rectale et récupération neurologique.

Etant donné la taille de l'échantillon et le manque d'informations pour certaines fiches, ces résultats doivent être interprétés avec précaution. Une étude plus large sur les arrêts cardiorespiratoires chez les carnivores domestiques et réalisée dans plusieurs services de l'école (notamment au bloc de chirurgie) est recommandée pour décrire plus précisément les caractéristiques des ACR, ainsi que l'influence de la température sur la réanimation et les résultats neurologiques.

Si une étude clinique sur l'application de l'hypothermie thérapeutique était envisagée, plusieurs principes de base pourraient être proposés pour le protocole :

- L'idéal serait d'induire l'hypothermie pendant la RCP. Le nombre d'intervenants sur la réanimation devrait alors être de 4 au minimum avec la répartition suivante des rôles :
  - intubation et ventilation,
  - massage cardiaque,
  - défibrillation, mise en place d'une voie d'administration intraveineuse, instauration de la fluidothérapie et du monitoring cardiopulmonaire, administration des différents principes actifs et vérification de l'efficacité de la réanimation,
  - induction et maintien de l'hypothermie et suivi de la température.

S'il manque du personnel, l'hypothermie pourra être appliquée après la RCP, celle-ci présentant en effet encore des bénéfices (Cf. 2<sup>ème</sup> partie). La personne chargée de l'application de l'hypothermie, de préférence un urgentiste, devra être formée et régulièrement entraînée.

- L'animal devra être sédaté pour éviter l'apparition de frissons (Cf. 2<sup>ème</sup> partie).
- L'hypothermie pourra être induite à l'aide de méthodes peu coûteuses et simples à mettre en place telles qu'une perfusion de fluide refroidi (4°C) et maintenue à l'aide de packs de glace. Le choix de la température cible et de la durée de refroidissement pourrait être issu des études cliniques humaines : 32-34°C pendant 12 à 24 heures.
- Le suivi de la température corporelle pourra se faire grâce à des thermomètres rectaux ou œsophagiens.
- L'animal devra faire l'objet d'un suivi attentif et d'un réchauffement lent et progressif.

## CONCLUSION

Les arrêts cardiorespiratoires sont à l'origine d'importants déficits neurologiques en cas de succès de la réanimation en médecine humaine et vétérinaire. L'hypothermie thérapeutique a été développée et étudiée dans ce contexte. Même si le protocole idéal n'a pas été défini et les mécanismes n'ont pas encore été totalement élucidés, les études cliniques en médecine humaine ont montré qu'une hypothermie modérée (32-34°C) pendant 12 à 24 heures, induite rapidement après l'arrêt cardiorespiratoire a un effet bénéfique sur la survie et la fonction neurologique. Cette thérapeutique n'a encore jamais été appliquée en médecine vétérinaire.

Notre étude sur les arrêts cardiorespiratoires survenant à l'ENVA nous montre que malgré les effectifs suffisants et la rapidité de la prise en charge, le taux de réussite de la réanimation reste très faible. Parallèlement, le taux de réussite de la réanimation des animaux en hypothermie légère à modérée a tendance à être plus important que chez les animaux en normothermie. La relation entre la température corporelle et la récupération neurologique n'a pas pu être établie. Etant donné la petite taille de notre échantillon, les résultats sont à interpréter avec précaution et une étude plus large est recommandée, d'une part pour préciser le lien existant entre température corporelle et réussite de la réanimation, d'autre part pour établir la relation entre température corporelle et récupération neurologique. La réponse à ces questions est primordiale avant d'envisager une étude clinique sur l'application de l'hypothermie thérapeutique dans ce contexte.



**Annexe 1** : Synthèse des études expérimentales portant sur l'influence de l'hypothermie thérapeutique sur la survie et la fonction neurologique

ETUDE	MODELE ANIMAL ; DUREE DE L'ISCHEMIE	DUREE DE L'ETUDE	GROUPE EN HYPOTHERMIE					
			Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement	Méthode de refroidissement	T°	Durée de l'hypothermie	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables
<b><u>Hypothermie marquée (&lt;30°C)</u></b> :								
Coimbra et Cavalheiro (1990) [25]	Gerbille, 2VO, 5 min	7 jours	0 min	?	29°C	5 h	/	?
Leonov <i>et al.</i> (1990) [63]	Chien, FV, 17 min	4 jours	0 min	Shunt cardiopulmonaire	28°C 32°C	3 h	6/6 6/6	2/6 2/6
Carroll et Beek (1992) [21]	Gerbille, 2VO, 5 min	4 jours	Refroidissement pendant l'ischémie  0 min     1h 3 h	?	28-32°C	5 min (si pendant l'ischémie)  30 min 1h 2h 4h 6h  6h 6h	/	Pourcentage de CA1 protégée : Quasi 100%  6% 21% 34% 75% 77%  49% Quasi 0%
Nurse et Corbett (1994) [78]	Gerbille, 2VO, 5 min	21 jours	Refroidissement pendant l'ischémie	Couverture véhiculant de l'eau placée autour de la tête	30°C	5 min	/	Résultats histologiques et fonctionnelles proches du groupe n'ayant pas subi d'ischémie

ETUDE	GROUPE TEMOIN		RESULTATS APPORTES PAR L'HYPOTHERMIE	
	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables	Survie	Fonction neurologique
<b><u>Hypothermie marquée (&lt;30°C) :</u></b>				
Coimbra et Cavalheiro (1990) [25]	/	?	/	Protection de CA1
Leonov <i>et al.</i> (1990) [63]	6/6	0/6	/	Meilleur résultat histologique et tendance à l'amélioration des déficits neurologiques
Carroll et Beek (1992) [21]	/	/	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quand hypothermie induite pendant ou à la fin de l'ischémie, meilleure protection de CA1</li> <li>- Quand hypothermie induite 1h après l'ischémie, protection de 49% de CA1</li> <li>- Quand hypothermie induite 3h après l'ischémie, pas de protection</li> </ul>
Nurse et Corbett (1994) [78]	/	Déficit fonctionnel important et perte presque totale des cellules pyramidales de CA1 dorsal	/	Protection histologique et fonctionnelle quasi complète de la région CA1

ETUDE	MODELE ANIMAL ; DUREE DE L'ISCHEMIE	DUREE DE L'ETUDE	GROUPE EN HYPOTHERMIE					
			Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement	Méthode de refroidissement	T°	Durée de l'hypothermie	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>								
Busto <i>et al.</i> (1989) [17]	Rat, 2VO, 10 min	3 jours	5 ou 30 min	?	30°C	3 h	/	?
Leonov <i>et al.</i> (1990) [63]	Chien, FV, 17 min	4 jours	0 min	Shunt cardiopulmonaire	32°C 28°C	3 h	6/6 6/6	2/6 2/6
Sterz <i>et al.</i> (1991) [90]	Chien, arrêt cardiaque, 16-20 min	3 jours	Refroidissement pendant l'ischémie (A) ou 0 min (B)	?	34°C	1 h	/	Score de déficits neurologiques : A : 22% B : 19%
Weinrauch <i>et al.</i> (1992) [101]	Chien, VF, 12,5 min	3 jours	0 min  Pendant ischémie	Shunt + externe (eau glacée)	15 (A), 30 (B) ou 34°C (C)  34°C (D)	1 h	/	A : 0/6 B : 3/6 C : 2/6  D : 4/6

ETUDE	GROUPE TEMOIN		RESULTATS APPORTES PAR L'HYPOTHERMIE	
	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables	Survie	Fonction neurologique
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>				
Busto <i>et al.</i> (1989) [17]	/	/	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Quand hypothermie induite 5 min après la fin de l'ischémie, protection de CA1</li> <li>– Quand hypothermie induite 30 min après la fin de l'ischémie, pas de protection de CA1</li> </ul>
Leonov <i>et al.</i> (1990) [63]	6/6	0/6	/	Meilleur résultat histologique et tendance à l'amélioration des déficits neurologiques
Sterz <i>et al.</i> (1991) [90]	/	Scores de déficits neurologiques : 36%	/	Meilleurs résultats histologiques et neurologiques
Weinrauch <i>et al.</i> (1992) [101]	/	0/6	/	Meilleurs résultats histologiques et neurologiques avec une hypothermie modérée, détérioration de la fonction neurologique et cardiovasculaire avec une hypothermie profonde et tendance à de meilleurs résultats quand hypothermie induite pendant l'ischémie

ETUDE	MODELE ANIMAL ; DUREE DE L'ISCHEMIE	DUREE DE L'ETUDE	GROUPE EN HYPOTHERMIE					
			Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement	Méthode de refroidissement	T°	Durée de l'hypothermie	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables
<u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u>								
Kuboyama <i>et al.</i> (1993) [60]	Chien, arrêt cardiaque, 12.5 min	4 jours	0 min (A) 15 min (B)	?	34°C	1 h	/	Scores de déficits neurologiques : A : 19% B : 38%
Coimbra et Wieloch (1994) [26]	Rat, 2VO, 10 min	7 jours	2 h (A) 6 h (B) 12 h (C) 24 h (D) 36 h (E)	?	33°C	5 h	/	A et B : diminution des lésions de 50% dans l'hippocampe A : protection du striatum C : lésions atténuées dans CA1 latéral D et E : inefficaces

ETUDE	GROUPE TEMOIN		RESULTATS APPORTES PAR L'HYPOTHERMIE	
	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables	Survie	Fonction neurologique
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>				
Kuboyama <i>et al.</i> (1993) [60]	/	Scores de déficits neurologiques : 44%	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Quand hypothermie induite à la fin de l'ischémie, meilleurs résultats histologiques et neurologiques</li> <li>– Quand hypothermie induite 15 min après la fin de l'ischémie, meilleurs résultats histologiques</li> </ul>
Coimbra et Wieloch (1994) [26]	/	/	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Quand hypothermie induite 2 à 12 h après la fin de l'ischémie, protection de 20 à 50% de CA1</li> <li>– Quand hypothermie induite 24 ou 36 h après la fin de l'ischémie, pas de protection</li> <li>– Protection du striatum quand délai maximal de 2 h</li> </ul>

ETUDE	MODELE ANIMAL ; DUREE DE L'ISCHEMIE	DUREE DE L'ETUDE	GROUPE EN HYPOTHERMIE					
			Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement	Méthode de refroidissement	T°	Durée de l'hypothermie	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>								
Colbourne et Corbett (1994) [27]	Gerbillé, 2VO, 3 min 5 min 5 min	10 ou 30 jours	1 h	Ventilateurs et spray d'eau froide (4°C)	32°C	12 h	/	Protection de 70% de CA1  25% puis 5%  90%
		10 ou 30 jours				12 h		
		30 jours				24 h		
Colbourne et Corbett (1995) [28]	Gerbillé, 2VO, 5 min	6 mois	1 ou 4 h	Ventilateurs et spray d'eau froide (4°C)	32°C	24 h	/	Meilleurs résultats comportementaux et histologiques dans tous les groupes en hypothermie par rapport au groupe témoin
		30 jours	1 h		34°C	24 h		
Corbett <i>et al.</i> (1997) [33]	Gerbillé, 2VO, 5 min	30 jours	Refroidissement pendant l'ischémie	Couverture véhiculant de l'eau froide autour de la tête	32°C	5 min (quand pendant ischémie)	/	Protection de l'hippocampe quasi-totale  Protection de 78-88% de l'hippocampe
			1 h			24 h		

ETUDE	GROUPE TEMOIN		RESULTATS APPORTES PAR L'HYPOTHERMIE	
	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables	Survie	Fonction neurologique
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>				
Colbourne et Corbett (1994) [27]	/	/	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quand ischémie de 3 min et hypothermie maintenue 12 h, protection de 70% de CA1 à 10 ou 30 jours</li> <li>- Quand ischémie de 5 min et hypothermie maintenue 12 h, protection de 25% de CA1 à 10 jours, 5% à 30 jours</li> <li>- Quand ischémie de 5 min et hypothermie maintenue 24 h, protection de 90% de CA1</li> </ul>
Colbourne et Corbett (1995) [28]	/	Meilleurs résultats comportementaux et histologiques dans tous les groupes en hypothermie par rapport au groupe témoin	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quand hypothermie de 32°C induite 1 h après la fin de l'ischémie, protection de 70% de CA1, 12% quand induite 4 h après la fin de l'ischémie</li> <li>- Quand hypothermie de 34°C induite 1 h après la fin de l'ischémie, protection de 60% de CA1</li> </ul>
Corbett <i>et al.</i> (1997) [33]	/	Nécrose extensive de CA1 (86%)	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quand hypothermie induite pendant l'ischémie, protection de 90% de CA1</li> <li>- Quand hypothermie induite 1 h après la fin de l'ischémie, protection de 80%.</li> <li>- Résultats comportementaux meilleurs quand hypothermie induite pendant l'ischémie</li> </ul>

ETUDE	MODELE ANIMAL ; DUREE DE L'ISCHEMIE	DUREE DE L'ETUDE	GROUPE EN HYPOTHERMIE					
			Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement	Méthode de refroidissement	T°	Durée de l'hypothermie	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>								
Colbourne <i>et al.</i> (1999) [29]	Rat, 4VO, 10 min	28 jours	6 h	Ventilateurs et spray d'eau froide (4°C)	32 + 34°C	24 + 24 h	/	Perte de 14% des neurones de CA1 au bout de 28 jours
Abella <i>et al.</i> (2004) [3]	Souris, KCl, 8 min	3 jours	Refroidissement pendant l'ischémie (A) ou 20 min après (B)	Couvertures véhiculant de l'eau refroidie	30°C	1 h	A : 6/10 B : 1/10	A : 6/10 B : 1/10
Nozari <i>et al.</i> (2006) [77]	Chien, FV, 60 min	4 jours	Refroidissement pendant l'ischémie (à 10 (A) ou 20 min (B))	Perfusion + externe (glace, couvertures)	34°C	12 h	A : 7/9 B : 1/8	A : 5/9 B : 1/8
Jeung <i>et al.</i> (2007) [52]	Chien, FV, 9 min	3 jours	Refroidissement pendant l'ischémie	Flush d'un soluté à 4°C dans l'artère carotide puis couvertures à eau	33°C	12 h	5/7	Scores de déficits neurologiques : 18%

ETUDE	GROUPE TEMOIN		RESULTATS APPORTES PAR L'HYPOTHERMIE	
	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables	Survie	Fonction neurologique
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>				
Colbourne <i>et al.</i> (1999) [29]	/	Perte de 99% des neurones de CA1	Pas de différence significative entre le groupe normotherme et hypotherme	Protection de 85% de CA1
Abella <i>et al.</i> (2004) [3]	1/10	1/10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quand hypothermie induite pendant l'ischémie, amélioration de la survie</li> <li>- Quand hypothermie induite après l'ischémie, pas d'amélioration</li> </ul>	Amélioration significative à court terme quand l'hypothermie est appliquée pendant l'ischémie
Nozari <i>et al.</i> (2006) [77]	/	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quand hypothermie induite 10 min après le début de l'ischémie, amélioration de la survie</li> <li>- Quand hypothermie induite 20 min après le début de l'ischémie, pas d'amélioration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quand hypothermie induite 10 min après le début de l'ischémie, meilleurs résultats histologiques et neurologiques</li> <li>- Quand hypothermie induite 20 min après le début de l'ischémie, pas d'amélioration</li> </ul>
Jeung <i>et al.</i> (2007) [52]	5/7	Scores de déficits neurologiques : 42%	Pas d'influence	Amélioration du score de déficits neurologiques mais pas des autres paramètres neurologiques (OPC, score de lésions histopathologiques)

ETUDE	MODELE ANIMAL ; DUREE DE L'ISCHEMIE	DUREE DE L'ETUDE	GROUPE EN HYPOTHERMIE					
			Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement	Méthode de refroidissement	T°	Durée de l'hypothermie	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables
<u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u>								
Tsai <i>et al.</i> (2008) [94]	Porc, FV, 10 min	4 jours	0 min	Vaporisation de perfluorocarbones dans la cavité nasale	34°C	24 h	8/8 (100%)	NDS = 0

ETUDE	GROUPE TEMOIN		RESULTATS APPORTES PAR L'HYPOTHERMIE	
	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables	Survie	Fonction neurologique
<u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u>				
Tsai <i>et al.</i> (2008) [94]	2/8 (25%)	NDS = 400	Amélioration significative	Amélioration significative du score de déficits neurologiques

ETUDE	MODELE ANIMAL ; DUREE DE L'ISCHEMIE	DUREE DE L'ETUDE	GROUPE EN HYPOTHERMIE					
			Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement	Méthode de refroidissement	T°	Durée de l'hypothermie	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables
<u>Hypothermie légère (34,5-36,5°C) :</u>								
Buchan et Pulsinelli (1990) [16]	Gerbille, 2VO, 5 min	5 jours	0 min	Chambre réfrigérée à 4°C	34,5°C	8 h	62%	/

ETUDE	GROUPE TEMOIN		RESULTATS APPORTES PAR L'HYPOTHERMIE	
	Taux de survie	Pourcentage de résultats neurologiques favorables	Survie	Fonction neurologique
<u>Hypothermie légère (34,5-36,5°C) :</u>				
Buchan et Pulsinelli (1990) [16]	60%	/	Pas d'amélioration	Protection significative de CA1

**Annexe 2** : Synthèse des études cliniques portant sur l'influence de l'hypothermie thérapeutique sur la survie et la fonction neurologique

<b>Etude</b>  Nombre de sujets (hypothermie /contrôle)	<b>Groupe en hypothermie</b>						<b>Groupe contrôle</b>		<b>Commentaires</b>
	<b>Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement</b>	<b>Méthode de refroidissement</b>	<b>T°</b>	<b>Durée de l'hypothermie</b>	<b>Taux de survie</b>	<b>Pourcentage de résultats neurologiqu es favorables</b>	<b>Taux de survie</b>	<b>Pourcentage de résultats neurologiques favorables</b>	
Bernard <i>et al.</i> (1997) [13] : 22/22	A l'hôpital, < 1 heure	Packs de glace	33° C	12 h	12/22 (55%)	11/22 (50%)	5/22 (23%)	3/22 (14%)	Amélioration des résultats
Yanagawa <i>et al.</i> (1998) [110] : 13/15	< 2 heures	Couvertures + application d'alcool (tronc + extrémités)	33- 34° C	48 h	7/13 (54%)	3/13 (23%)	5/15 (33%)	1/15 (7%)	Amélioration des résultats mais augmentation du risque de pneumonies
Bernard <i>et al.</i> (2002) [12] : 43/34	< 2 h	Packs de glace	33° C	12 h	21/43 (49%)	21/43 (49%)	11/34 (32%)	9/34 (26%)	Amélioration des résultats
Hypothermia study group (2002) [91] : 137/138	< 2 h	Couvertures, matelas d'air froid +/- packs de glace	32- 34° C	24 h	A 6 mois : 81/137 (59%)	75/136 (55%)	A 6 mois : 62/13 8 (45%)	54/137 (39%)	Amélioration des résultats
Holzer <i>et al.</i> (2006) [50] : 97/941	< quelques heures	Endovasculaire	33° C	24 h	67/97 (69%)	51/97 (53%)	466/9 41 (50%)	320/941 (34%)	Amélioration des résultats, pas d'augmentation des effets néfastes

<b><u>Etude</u></b>  Nombre de sujets (hypothermie /contrôle)	<b><u>Groupe en hypothermie</u></b>						<b><u>Groupe contrôle</u></b>		<b>Commentaires</b>
	<b>Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement</b>	<b>Méthode de refroidissement</b>	<b>T°</b>	<b>Durée de l'hypothermie</b>	<b>Taux de survie</b>	<b>Pourcentage de résultats neurologiqu es favorables</b>	<b>Taux de survie</b>	<b>Pourcentage de résultats neurologiques favorables</b>	
Belliard <i>et al.</i> (2007) [10] : 32/36	A l'hôpital	Linge mouillé + packs de glace	32- 34°C	24-48 h	18/32 (56%)	13/18 (72%)	13/36 (36%)	6/13 (46%)	Amélioration significative de la survie et de la fonction neurologique
Kim <i>et al.</i> (2007) [57] : 63/62	Sur le terrain, < 1h généralement	Perfusion de NaCl à 4°C	34- 35°C	24 h	21/63	/	18/62	/	Tendance à l'amélioration des résultats
Tiainen <i>et al.</i> (2007) [92] : 36/34	< quelques heures	Couverture d'air froid	33°C	24 h	A 3 mois : 28/36 (78%)	18/27 (67%)	A 3 mois : 22/34 (65%)	8/18 (44%)	Hypothermie n'est pas associée à un déficit cognitif ou neurophysiologique
Moon <i>et al.</i> (2008) [73] : 41/27	?	Couverture, glace et perfusion	32- 33°C	12-24 h	18/41 (44%)	13/41 (32%)	17%	0/27 (0%)	Amélioration de la survie et des résultats neurologiques à court terme chez des patients en asystolie

<b><u>Etude</u></b>  <b>Nombre de sujets (hypothermie /contrôle)</b>	<b><u>Groupe en hypothermie</u></b>						<b><u>Groupe contrôle</u></b>		<b>Commentaires</b>
	<b>Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement</b>	<b>Méthode de refroidissement</b>	<b>T°</b>	<b>Durée de l'hypothermie</b>	<b>Taux de survie</b>	<b>Pourcentage de résultats neurologiqu es favorables</b>	<b>Taux de survie</b>	<b>Pourcentage de résultats neurologiques favorables</b>	
Bro-Jeppesen <i>et al.</i> (2009) [15] : 79/77	Avant arrivée à l'hôpital	Packs de glace puis ajout d'une perfusion	32, 5- 33, 5° C	24 h	41/79 (52%)	33/79 (42%)	43/77 (56%)	27/77 (35%)	Amélioration des résultats neurologiques mais pas de la survie
Fries et al . (2009) [42] : 39/31	A l'hôpital	Packs de glace au niveau de l'aîne	34° C	24 h	74%	54%	53%	44%	Forte tendance à diminuer la mortalité mais pas d'influence sur la guérison neurologique



**Annexe 3** : Synthèse des études expérimentales et cliniques portant sur l'influence de l'hypothermie thérapeutique autre que sur la survie et la fonction neurologique

ETUDE	LABORATOIRE/CLINIQUE	OBJECTIF DE L'ETUDE	GROUPE EN HYPOTHERMIE			
			Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement	Méthode de refroidissement	T°	Durée de l'hypothermie
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>						
Busto <i>et al.</i> (1989) [19]	Laboratoire (rats)	Influence de l'hypothermie sur la libération de neurotransmetteurs	Refroidissement avant l'ischémie	Ventilateurs	36°C 33°C 30°C	Jusqu'à 2 heures post-ischémie
Matsumoto <i>et al.</i> (1993) [71]	Laboratoire (lapins)	Influence de l'hypothermie sur les concentrations extracellulaires de glutamate et de glycine	Avant l'ischémie	Packs de glace	32°C	5 h
Xiao <i>et al.</i> (1995) [109]	Laboratoire (chiens)	Etude de faisabilité, d'innocuité et d'efficacité	2 min	Packs de glace autour de la tête et la nuque + lavage péritonéal	34°C	12 heures
Ujhelyi <i>et al.</i> (2001) [95]	Laboratoire (porcs)	Influence de l'hypothermie sur la défibrillation	?	Couvertures de refroidissement (eau)	30°C	?
Sakoh <i>et al.</i> (2003) [86]	Laboratoire (porcs)	Influence de l'hypothermie sur la distribution de l'oxygène cérébrale	/	Application d'air à -20°C	32°C	8 h
Rhee <i>et al.</i> (2005) [82]	Laboratoire (porcs)	Influence de l'hypothermie sur la défibrillation	Pendant l'ischémie	Glace autour de la tête, le thorax et l'abdomen	30°C 33°C	Réchauffement après défibrillation

ETUDE	GROUPE TEMOIN	RESULTATS APPORTES PAR L'HYPOTHERMIE
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>		
Busto <i>et al.</i> (1989) [19]	/	Réduction de la libération de glutamate et dopamine pendant l'hypothermie
Matsumoto <i>et al.</i> (1993) [71]	/	- Atténuation de l'élévation du glutamate extracellulaire post-ischémique (p = 0.0003) - Pas d'influence sur la concentration de glycine (p = 0.151)
Xiao <i>et al.</i> (1995) [109]	/	- Chute de température cérébrale de 0,3°C/minute suite au lavage péritonéal - Pas de complications majeures ➔ Lavage péritonéal faisable et sûr pour diminuer la température corporelle
Ujhelyi <i>et al.</i> (2001) [95]	Valeur de l'énergie nécessaire : 15 J (vs. 14 J)	- Pas de différence pour la valeur de l'énergie nécessaire à la défibrillation - Hypothermie de 30°C fortement arythmogène
Sakoh <i>et al.</i> (2003) [86]	Le flux sanguin cérébral et la consommation d'oxygène diminuent de 50% en 3 et 5 heures respectivement	- Refroidissement rapide à 32°C restaure la relation physiologique entre le métabolisme cérébral et la perfusion au-dessus du seuil de viabilité du tissu cérébral
Rhee <i>et al.</i> (2005) [82]	Taux d'asystolies après défibrillation : 8% (vs. 0,5% dans le groupe en hypothermie)	- A 30°C, le taux de défibrillations meilleur qu'à 37°C. A 33°C, pas de modification - L'hypothermie évite l'apparition d'une asystolie post-défibrillation

ETUDE	LABORATOIRE/CLINIQUE	OBJECTIF DE L'ETUDE	GROUPE EN HYPOTHERMIE			
			Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement	Méthode de refroidissement	T°	Durée de l'hypothermie
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>						
Tissier <i>et al.</i> (2007) [93]	Laboratoire (lapins)	Etude de faisabilité et d'efficacité	Refroidissement pendant l'ischémie ou pendant la reperfusion	Interne : ventilation liquide totale	32°C	30 min
Bayegan <i>et al.</i> (2008) [9]	Laboratoire (porcs)	Etude de faisabilité et d'innocuité	Refroidissement pendant la circulation spontanée (A) et l'ischémie (B)	Plaques de métal à – 20°C	33°C	1 heure
Jeung <i>et al.</i> (2008) [52]	Laboratoire (chiens)	Etude de faisabilité et d'efficacité	Refroidissement pendant l'ischémie	Flush d'un soluté à 4°C dans l'artère carotide puis couvertures à eau	33°C	12 heures
Tsai <i>et al.</i> (2008) [94]	Laboratoire (porcs)	Influence de l'hypothermie sélective (cérébrale) sur le succès de la RCP	0 min	Vaporisation de perfluorocarbones dans la cavité nasale	34°C	4 h
Zeiner <i>et al.</i> (2000) [113]	Clinique	Etude de faisabilité et d'innocuité	56 min	Couverture véhiculant de l'eau refroidie et matelas véhiculant de l'air froid	33°C	24 h

ETUDE	GROUPE TEMOIN	RESULTATS APPORTES PAR L'HYPOTHERMIE
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>		
Tissier <i>et al.</i> (2007) [93]	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Température de 32,4°C atteinte en 5 minutes</li> <li>- Taille de l'infarctus cardiaque réduit quand hypothermie pendant l'ischémie ; le refroidissement pendant la reperfusion n'a pas d'effet sur la taille de l'infarctus</li> <li>➔ Ventilation liquide totale efficace pour induire rapidement une hypothermie et cardioprotectrice quand induite pendant l'ischémie.</li> </ul>
Bayegan <i>et al.</i> (2008) [9]	= Groupe refroidi à l'aide de packs de glace, d'alcool et de ventilateurs	<p>(A) : vitesse de refroidissement de 9,3°C/heure et significativement augmentée par rapport au groupe contrôle</p> <p>(B) : vitesse de refroidissement de 4,1°C/heure</p> <p>➔ Méthode efficace pour induire rapidement une hypothermie sans lésion cutanée</p>
Jeung <i>et al.</i> (2008) [52]	<p>Survie : 5/7 (contre 5/7 dans le groupe en hypothermie)</p> <p>Score de déficits neurologiques : 42% (contre 18% dans le groupe en hypothermie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Induction rapide d'une hypothermie thérapeutique sélective</li> <li>- Amélioration du score de déficits neurologiques mais pas des autres paramètres neurologiques (OPC, score de lésions histopathologiques)</li> <li>➔ Flush dans l'artère carotide faisable</li> </ul>
Tsai <i>et al.</i> (2008) [94]	<p>Nombre de chocs électriques nécessaires : 9,5 (16,5 dans le groupe en hypothermie) (NS)</p> <p>Taux de succès de la totalité des chocs : 70% (vs. 97%)</p> <p>Taux de succès du 1<sup>er</sup> choc : 38% (vs. 75%) (NS)</p>	Effet bénéfique de l'hypothermie sur la défibrillation
Zeiner <i>et al.</i> (2000) [113]	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte de la température cible dans les 287 minutes après l'arrêt cardiaque</li> <li>- Pas de complications majeures</li> <li>➔ Hypothermie modérée est faisable et n'est pas nocive</li> </ul>

ETUDE	LABORATOIRE/CLINIQUE	OBJECTIF DE L'ETUDE	GROUPE EN HYPOTHERMIE			
			Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement	Méthode de refroidissement	T°	Durée de l'hypothermie
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>						
Felberg <i>et al.</i> (2001) [39]	Clinique	Etude de faisabilité et d'innocuité	78 min	Couvertures de refroidissement + lavage gastrique avec solution saline refroidie	33°C	24 h
Bernard <i>et al.</i> (2002) [11]	Clinique	Etude de faisabilité et d'innocuité	Refroidissement dans l'ambulance	Perfusion rapide (30 minutes) de 30 mL/kg de cristalloïdes puis packs de glace	33°C	12 h
Kim <i>et al.</i> (2005) [56]	Clinique	Etude de faisabilité et d'innocuité	Refroidissement dans l'ambulance	Perfusion de 2L de NaCl à 4°C injecté en 20-30 minutes puis refroidissement externe	32-34°C	24 h
Kim <i>et al.</i> (2007) [57]	Clinique	Etude de faisabilité, d'innocuité et d'efficacité	Refroidissement dans l'ambulance	Perfusion de 0 à 2L de solution NaCl à 4°C puis refroidissement externe	34,7°C après la perfusion	24 h
Fries <i>et al.</i> (2009) [42]	Clinique	Influence de l'hypothermie sur la réponse inflammatoire après RCP	A l'hôpital	Packs de glace au niveau de l'aîne	34°C	24 h

ETUDE	GROUPE TEMOIN	RESULTATS APPORTES PAR L'HYPOTHERMIE
<b><u>Hypothermie modérée (30-34,5°C) :</u></b>		
Felberg <i>et al.</i> (2001) [39]	/	- Atteinte de la température cible dans les 391 minutes après l'arrêt cardiaque - Pas de complications majeures ➔ Hypothermie réalisable (mais lente) et n'est pas nocive
Bernard <i>et al.</i> (2002) [11]	/	- Chute de température de 1,7°C suite à la perfusion - Pas de complications majeures ➔ Solution refroidie de cristalloïdes faisable et sûre pour diminuer la température corporelle
Kim <i>et al.</i> (2005) [56]	/	- Chute de température de 1,7°C suite à la perfusion - Pas de complications majeures ➔ Solution saline refroidie faisable et sûre pour diminuer la température corporelle
Kim <i>et al.</i> (2007) [57]	Survie : 18/62 (contre 21/63 dans le groupe en hypothermie)	- Chute de température de 1,2°C suite à la perfusion - Pas de complications majeures ➔ Solution saline refroidie faisable, sûre et efficace pour diminuer la température corporelle
Fries <i>et al.</i> (2009) [42]	/	Concentration d'IL-6 significativement augmentée et taux d'infections significativement plus important

ETUDE	LABORATOIRE/CLINIQUE	OBJECTIF DE L'ETUDE	GROUPE EN HYPOTHERMIE			
			Temps entre la fin de l'ischémie et le refroidissement	Méthode de refroidissement	T°	Durée de l'hypothermie
<b><u>Hypothermie profonde (&lt;30°C) :</u></b>						
Baker <i>et al.</i> (1991) [8]	Laboratoire (lapins)	Influence de l'hypothermie sur les concentrations extracellulaires de glutamate, aspartate et glycine	Avant l'ischémie	Packs de glace	29°C	?
Illievich <i>et al.</i> (1994) [51]	Laboratoire (lapins)	Influence de l'hypothermie sur la libération de neurotransmetteurs	Refroidissement avant l'ischémie	Bain glacé	32°C 28°C 22°C	Jusqu'à 140 minutes post-ischémie
Nakashima <i>et al.</i> (1996) [74]	Laboratoire (rats)	Influence de l'hypothermie sur la libération d'acides aminés excitateurs	Refroidissement avant l'ischémie	Couverture véhiculant de l'eau glacée	34°C 31°C 25°C	1 h 30
Ehrlich <i>et al.</i> (2002) [36]	Laboratoire (porcs)	Evaluer l'influence de l'hypothermie sur le flux sanguin cérébral (CBF) et le métabolisme	/	Shunt cardiopulmonaire à 8°C	28°C 18°C 8°C	5 min

ETUDE	GROUPE TEMOIN	RESULTATS APPORTES PAR L'HYPOTHERMIE
<b><u>Hypothermie profonde (&lt;30°C) :</u></b>		
Baker <i>et al.</i> (1991) [8]		- Inhibition de la libération de glutamate et de l'aspartate extracellulaires post-ischémiques - Prévient l'augmentation péri-ischémique de glycine extracellulaire
Ilievich <i>et al.</i> (1994) [51]	Concentration de glutamate s'élève de 11µM pendant l'ischémie	Concentration de glutamate s'élève de moins de 1µM pendant l'ischémie à 32°C et 28°C et de 3 µM à 22°C ==> Réduction de la libération de glutamate pendant l'hypothermie
Nakashima <i>et al.</i> (1996) [74]		Temps jusqu'à l'isoélectricité et la dépolarisation varient inversement de la température. Vitesse de libération du glutamate, de l'aspartate, de la glycine et du GABA diminue avec le refroidissement, le GABA étant le plus sensible.
Ehrlich <i>et al.</i> (2002) [36]	Activité métabolique cérébrale : 50% de la valeur de base à 28°C, 19% à 18°C et 11% à 8°C	- Diminution du CBF avec la chute de température (jusqu'à 18°C) - Diminution du métabolisme avec la chute de température

**Annexe 4** : Classification des performances cérébrales de Glasgow-Pittsburgh (Cerebral performance categories [CPC]) [34]

CPC	STATUT NEUROLOGIQUE
<b>CPC 1</b>	<b>Bonne performance cérébrale</b> : patient conscient, alerte, capable de travailler et de mener une vie normale, mais pouvant avoir des difficultés psychologiques ou des désordres neurologiques mineurs de type dysphasie modérée, hémiparésie non invalidante ou affection(s) mineure(s) des nerfs crâniens.
<b>CPC 2</b>	<b>Déficit cérébral modéré</b> : patient conscient avec fonctions cérébrales suffisantes pour permettre un travail à temps partiel en environnement protégé ; ou patient capable de réaliser de façon autonome les activités de la vie quotidienne ; mais pouvant présenter une hémiplégie, des convulsions, une ataxie, une dysarthrie, une dysphasie, une altération permanente des capacités de mémorisation ou des capacités mentales.
<b>CPC 3</b>	<b>Déficit cérébral sévère</b> : patient conscient mais dépendant d'une tierce personne pour les actes de la vie quotidienne ; capacités cognitives limitées.
<b>CPC 4</b>	<b>Coma, état végétatif</b> : patient inconscient, sans perception de l'environnement ni activité cognitive et sans aucune interaction verbale ou psychologique avec l'entourage.
<b>CPC 5</b>	Décès ou état de mort cérébral



## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABATE MG, CADORE B, CITERIO G. Hypothermia in adult neurocritical patients: a very "hot" strategy not to be hibernated yet! *Minerva Anesthesiol.*, 2008, **74**, 1-6.
- 2 - ABELLA BS, RHEE JW, HUANG KN, VANDEN HOEK TL, BECKER LB. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey. *Resuscitation*, 2005, **64**, 181-186.
- 3 - ABELLA BS, ZHAO D, ALVARADO J, HAMANN K, VANDEN HOEK TL, BECKER LB. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation*, 2004, **109**, 2786-2791.
- 4 - ADRIE C, ADIB-CONQUY M, LAURENT I, MONCHI M, VINSONNEAU C, FITTING C *et al.* Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*, 2002, **106**, 562-568.
- 5 - ADRIE C, MONCHI M, LAURENT I, UM S, YAN SB, THUONG M *et al.* Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, **46**, 21-28.
- 6 - ALONGI S, DE CHIARA S, BOTTINO N, NICOLINI R, TOSINI C, SAVIOLI M *et al.* The effect of time to therapeutic hypothermia on survival after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2008, **77**, 64.
- 7 - ALZAGA AG, CERDAN M, VARON J. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 2006, **70**, 369-380.
- 8 - BAKER AJ, ZORNOW MH, GRAFE MR, SCHELLER MS, SKILLING SR, SMULLIN DH *et al.* Hypothermia prevents ischemia-induced increases in hippocampal glycine concentrations in rabbits. *Stroke*, 1991, **22**, 666-673.
- 9 - BAYEGAN K, JANATA A, FROSSARD M, HOLZER M, STERZ F, LOSERT UM *et al.* Rapid non-invasive external cooling to induce mild therapeutic hypothermia in adult human-sized swine. *Resuscitation*, 2008, **76**, 291-298.
- 10 - BELLIARD G, CATEZ E, CHARRON C, CAILLE V, AEGERTER P, DUBOURG O *et al.* Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation*, 2007, **75**, 252-259.
- 11 - BERNARD S, BUIST M, MONTEIRO O, SMITH K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation*, 2003, **56**, 9-13.

- 12 - BERNARD SA, GRAY TW, BUIST MD, JONES BM, SILVESTER W, GUTTERIDGE G *et al.* Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.*, 2002, **346**, 557 - 563.
- 13 - BERNARD SA, JONES BM, HORNE MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.*, 1997, **30**, 146-153.
- 14 - BODDICKER KA, ZHANG Y, ZIMMERMAN MB, DAVIES LR, KERBER RE. Hypothermia improves defibrillation success and resuscitation outcomes from ventricular fibrillation. *Circulation*, 2005, **111**, 3195-3201.
- 15 - BRO-JEPPESEN J, KJAERGAARD J, HORSTED TI, WANSCHER MC, NIELSEN SL, RASMUSSEN LS *et al.* The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2009, **80**(2), 171-176.
- 16 - BUCHAN A, PULSINELLI WA. Hypothermia but not the N-methyl-D-aspartate antagonist, MK-801, attenuates neuronal damage in gerbils subjected to transient global ischemia. *J. Neurosci.*, 1990, **10**, 311-316.
- 17 - BUSTO R, DIETRICH WD, GLOBUS MY, GINSBERG MD. Postischemic moderate hypothermia inhibits CA1 hippocampal ischemic neuronal injury. *Neurosci. Lett.*, 1989, **101**, 299-304.
- 18 - BUSTO R, DIETRICH WD, GLOBUS MY, VALDES I, SCHEINBERG P, GINSBERG MD. Small differences in intranschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1987, **7**, 729-738.
- 19 - BUSTO R, GLOBUS MY, DIETRICH WD, MARTINEZ E, VALDES I, GINSBERG MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*, 1989, **20**, 904-910.
- 20 - CALVER P, BRAUNGARDT T, KUPCHIK N, JENSEN A, CUTLER C. The big chill: improving the odds after cardiac arrest. *R.N.* , 2005, **68**.
- 21 - CARROLL M, BEEK O. Protection against hippocampal CA1 cell loss by post-ischemic hypothermia is dependent on delay of initiation and duration. *Metab. Brain Dis.*, 1992, **7**, 45-50.
- 22 - CERCHIARI EL, SAFAR P, KLEIN E, DIVEN W. Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs: the visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation*. 1993, **25**, 119-136.
- 23 - CHATZIPANTELI K, WADA K, BUSTO R, DIETRICH WD. Effects of moderate hypothermia on constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after traumatic brain injury in the rat. *J. Neurochem.*, 1999, **72**, 2047-2052.

- 24 - CHEUNG KW, GREEN RS, MAGEE KD. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *Can. J. Emerg. Med.*, 2006, **8**, 329-337.
- 25 - COIMBRA CG, CAVALHEIRO EA. Protective effect of short-term post-ischemic hypothermia on the gerbil brain. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1990, **23**, 605-611.
- 26 - COIMBRA C, WIELOCH T. Moderate hypothermia mitigates neuronal damage in the rat brain when initiated several hours following transient cerebral ischemia. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1994, **87**, 325-331.
- 27 - COLBOURNE F, CORBETT D. Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Res.*, 1994, **654**, 265-272.
- 28 - COLBOURNE F, CORBETT D. Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J. Neurosci.*, 1995, **15**, 7250-7260.
- 29 - COLBOURNE F, LI H, BUCHAN AM. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1999, **19**, 742-749.
- 30 - COLE SG, OTTO CM, HUGHES D. Cardiopulmonary cerebral resuscitation in small animals - a clinical practice review (part 1). *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2002, **12**, 261-267.
- 31 - COLE SG, OTTO CM, HUGHES D. Cardiopulmonary cerebral resuscitation in small animals - a clinical practice review (part 2). *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2003, **13**, 13-23.
- 32 - CONGAR P. *Physiopathologie de l'ischémie cérébrale : conséquences aiguës et à long terme sur les neurones résistants de l'hippocampe de rat*. Thèse microfichée, Paris, 1998, n° 066446.
- 33 - CORBETT D, NURSE S, COLBOURNE F. Hypothermic neuroprotection: a global ischemia study using 18–20 month old gerbils. *Stroke*, 1997, **28**, 2238-2243.
- 34 - DEYE N, MALISSIN I, BRUN P, AMOLI AM, MÉGARBANE B, BAUD FJ. Nouvelles problématiques liées à l'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque. *Réanimation*, 2009, **18**, 223-238.
- 35 - DHUPA N. Cardiopulmonary arrest and resuscitation. In : ETTINGER SJ, FELDMAN EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. Missouri : Elsevier Saunders, 2005, 407-409.

- 36 - EHRLICH MP, MCCULLOUGH JN, ZHANG N, WEISZ DJ, JUVONEN T, BODIAN CA *et al.* Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, **73**, 191-197.
- 37 - FAIRCHILD KD, SINGH IS, CARTER HC, HESTER L, HASDAY JD. Hypothermia enhances phosphorylation of I{kappa}B kinase and prolongs nuclear localization of NF-{kappa}B in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2005, **289**, 1114-1121.
- 38 - FAIRCHILD KD, SINGH IS, PATEL S, DRYSDALE BE, VISCARDI RM, HESTER L *et al.* Hypothermia prolongs activation of NF- $\kappa$ B and augments generation of inflammatory cytokines. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2004, **287**, 422-431.
- 39 - FELBERG RA, KRIEGER DW, CHUANG R, PERSSE DE, BURGIN WS, HICKENBOTTOM SL *et al.* Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation*, 2001, **104**, 1799-1804.
- 40 - FOEDISCH MJ, VIEHOEFER A, KNUTH CH. Implementation of mild therapeutic hypothermia therapy as standard care after successful CPR in a German general hospital. *Resuscitation*, 2008, **77**, 30.
- 41 - FRANCONY G, DECLETY P, BOUZAT P, PICARD J, PAYEN JF. Les dangers de l'hypothermie thérapeutique. *Annales Françaises Anesthésie Réanimation*, 2009, **28**, 371-374.
- 42 - FRIES M, STOPPE C, BRÜCKEN D, ROSSAINT R, KUHLEN R. Influence of mild therapeutic hypothermia on the inflammatory response after successful resuscitation from cardiac arrest. *J. Crit. Care*, 2009.
- 43 - GLOBUS MYT, BUSTO R, LIN B, SCHNIPPERING H, GINSBERG MD. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intraischemic brain temperature modulation. *J. Neurochem.*, 1995, **65**, 1250-1256.
- 44 - GREEN RS, HOWES DW. Stock your emergency department with ice packs: a practical guide to therapeutic hypothermia for survivors of cardiac arrest. *Can. Med. Assoc. J.*, 2007, **176**, 759-762.
- 45 - HACHIMI-IDRISSI S, CORNE L, EBINGER G, MICHOTTE Y, HUYGHENS L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation*, 2001, **51**, 275-281.
- 46 - HEBERT F. Arrêt cardiorespiratoire (réanimation). In : *Guide pratique de médecine interne canine et féline*. 2<sup>nd</sup> ed. Paris : Med'Com, 2006, 29-31.
- 47 - HÉKIMIAN G, BAUGNON T, THUONG M, MONCHI M, DABBANE H, JABY D *et al.* Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock*. 2004, **22**, 116-119.

- 48 - HOEDEMAEKERS C, EZZAHTI M, GERRITSEN A, VAN DER HOEVEN JG. Comparison of different cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in ICU patients: a prospective intervention study. *Crit. Care*, 2007, **11**, R91.
- 49 – HOFMEISTER EH, BRAINARD BM, EGGER CM, KANG S. Prognostic indicators for dogs and cats with cardiopulmonary arrest treated by cardiopulmonary cerebral resuscitation at a university teaching hospital. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2009, **235**, 50-57.
- 50 - HOLZER M, MULLNER M, STERZ F, ROBAK O, KLIEGEL A, LOSERT H *et al.* Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and bayesian approach. *Stroke*, 2006, **37**, 1792-1797.
- 51 - ILLIEVICH UM, ZORNOW MH, CHOI KT, SCHELLER MS, STRNAT MA. Effects of hypothermic metabolic suppression on hippocampal glutamate concentrations after transient global cerebral ischemia. *Anesth. Analg.*, 1994, **78**, 905-911.
- 52 - JEUNG KW, MIN YI, HEO T. Rapidly induced selective cerebral hypothermia using a cold carotid arterial flush during cardiac arrest in a dog model. *Resuscitation*, 2008, **77**, 235-241.
- 53 - KATAOKA K, YANASE H. Mild hypothermia: a revived countermeasure against ischemic neuronal damages. *Neurosci. Res.*, 1998, **32**, 103-117.
- 54 - KENNEDY J, GREEN RS, STENSTROM R. The use of induced hypothermia after cardiac arrest: a survey of Canadian emergency physicians. *Can. J. Emerg. Med.*, 2008, **10**, 125-130.
- 55 - KIL HY, ZHANG J, PIANTADOSI CA. Brain temperature alters hydroxyl radical production during cerebral ischemia/reperfusion in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1996, **16**, 100-106.
- 56 - KIM F, OLSUFKA M, CARLBOM D, DEEM S, LONGSTRETH WT, HANRAHAN M *et al.* Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4{degrees}C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*, 2005, **112**, 715-719.
- 57 - KIM F, OLSUFKA M, LONGSTRETH WT, MAYNARD C, CARLBOM D, DEEM S *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*, 2007, **115**, 3064-3070.
- 58 - KLIEGEL A, JANATAA A, WANDALLERA C, URAYA T, SPIEL A, LOSERTA H *et al.* Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2007, **73**, 46-53.

- 59 - KRUSE-ELLIOT KT. Cardiopulmonary resuscitation: strategies for maximizing success. *Vet. Med.*, 2001, **96**, 51-58.
- 60 - KUBOYAMA K, SAFAR P, RADOVSKY A, TISHERMAN SA, STEZOSKI SW, ALEXANDER H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit. Care Med.*, 1993, **21**, 1348-1358.
- 61 - LAURENS M. *Etude des conséquences de l'ischémie-reperfusion sur le processus de mort cellulaire et de leurs corrections*. Thèse microfichée, Nice, 2004, n°4040.
- 62 - LAURENT I, MONCHI M, CHICHE JD, JOLY LM, SPAULDING C, BOURGEOIS B *et al.* Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, **40**, 2110-2116.
- 63 - LEONOV Y, STERZ F, SAFAR P, RADOVSKY A. Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs: effect on cerebral and cardiac outcome. *Stroke*, 1990, **21**, 1600-1606.
- 64 - LEONOV Y, STERZ F, SAFAR P, RADOVSKY A, OKU K, TISHERMAN S *et al.* Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1990, **10**, 57-70.
- 65 - LEW WYW. A cool heart protected from infarction: clinical translation of breathing chilled liquids. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, **49**, 606-607.
- 66 - L'HER E. L'hypothermie induite en réanimation : un sujet brûlant ? *Réanimation*, 2005, **14**, 177-185.
- 67 - LIPTON P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.*, 1999, **79**, 1431-1568.
- 68 - MAITRE P, GOY-THOLLOT I. Conduite à tenir lors d'un arrêt cardiorespiratoire. *Le Point Vétérinaire*, 2008, **39**, 41-45.
- 69 - MAITRE P, GOY-THOLLOT I. Se préparer à la réanimation des carnivores domestiques. *Le Point Vétérinaire*, 2008, **39**, 14-15.
- 70 - MARKS SL. Cardiopulmonary resuscitation and oxygen therapy. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, 1999, **29**, 959-969.
- 71 - MATSUMOTO M, SCHELLER MS, ZORNOW MH, STRNAT MAP. Effects of S-emopamil, nimodipine, and mild hypothermia on hippocampal glutamate concentrations after repeated cerebral ischemia in rabbits. *Stroke*, 1993, **24**, 1228-1234.

- 72 - MELONI BP, MASTAGLIA FL, KNUCKEY NW. Review: Therapeutic applications of hypothermia in cerebral ischaemia. *Therapeutic Advances Neurological Disorders*, 2008, **1**, 75-98.
- 73 - MOON J, CHUN B, MIN Y, MOON J. The Effect of Mild Therapeutic Hypothermia on Asystole. *Ann. Emerg. Med.*, 2008, **52**, 58-59.
- 74 - NAKASHIMA K, TODD MM. Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization. *Stroke*, 1996, **27**, 913-918.
- 75 - NEUMAR RW, NOLAN JP, ADRIE C, AIBIKI M, BERG RA, BOTTIGER BW *et al.* Post-cardiac arrest syndrome. *Circulation*, 2008, **118**, 2452 – 2483.
- 76 - NOLAN JP, MORLEY PT, VANDEN HOEK TL, HICKEY RW, KLOECK WGJ, BILLI J *et al.* Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*, 2003, **108**, 118-121.
- 77 - NOZARI A, SAFAR P, STEZOSKI SW, WU X, KOSTELNIK S, RADOVSKY A *et al.* Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*, 2006, **113**, 2690-2696.
- 78 - NURSE S, CORBETT D. Direct measurement of brain temperature during and after intranscemic hypothermia: correlation with behavioral, physiological, and histological endpoints. *J. Neurosci.*, 1994, **14**, 7726-7734.
- 79 - OUYANG YB, VOLOBOUEVA LA, XU LJ, GIFFARD RG. Selective dysfunction of hippocampal CA1 astrocytes contributes to delayed neuronal damage after transient forebrain ischemia. *J. Neurosci.*, 2007, **27**, 4253-4260.
- 80 - PLUNKETT SJ, MCMICHAEL M. Cardiopulmonary resuscitation in small animal medicine: an update. *J. Vet. Intern. Med.*, 2008, **22**, 9-25.
- 81 - RADOVSKY A, SAFAR P, STERZ F, LEONOV Y, REICH H, KUBOYAMA K. Regional prevalence and distribution of ischemic neurons in dog brains 96 hours after cardiac arrest of 0 to 20 minutes. *Stroke*, 1995, **26**, 2127–2133.
- 82 - RHEE BJ, ZHANG Y, BODDICKER KA, DAVIES LR, KERBER RE. Effect of hypothermia on transthoracic defibrillation in a swine model. *Resuscitation*, 2005, **65**, 79-85.
- 83 - RIESER TM. Cardiopulmonary resuscitation. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 2000, **15**, 76-81.
- 84 - RIVAL T, MAYEUR N, MINVILLE V, FOURCADE O. Contrôle de la température : les moyens d'action en pratique. *Annales Françaises Anesthésie Réanimation*, 2009, **28**, 358-364.

- 85 - SAFAR P, XIAO F, RADOVSKY A, TANIGAWA K, EBMEYER U, BIRCHER N *et al.* Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke*, 1996, **27**, 105-113.
- 86 - SAKOH M, GJEDDE A. Neuroprotection in hypothermia linked to redistribution of oxygen in brain. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, **285**, 17-25.
- 87 - SCUMPIA PO, SARCIA PJ, KELLY KM, DEMARCO VG, SKIMMING JW. Hypothermia induces anti-inflammatory cytokines and inhibits nitric oxide and myeloperoxidase-mediated damage in the hearts of endotoxemic rats. *Chest*, 2004, **125**, 1483-1491.
- 88 - SKRIFVARS M, OKSANEN T, VARPULA T, TIAINEN M, KUITUNEN A, CASTREN M *et al.* Prediction of outcome after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 2008, **77**, 35.
- 89 - SOUPLET E. *Comprendre et traiter les principales urgences médicales vitales chez le chien et le chat*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2006, 235p.
- 90 - STERZ F, SAFAR P, TISHERMAN SA, RADOVSKY A, KUBOYAMA K, OKU K. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Crit. Care Med.*, 1991, **19**, 379-389.
- 91 - THE HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, 2002, **346**, 549-556.
- 92 - TIAINEN M, POUTIAINEN E, KOVALA T, TAKKUNEN O, HAPPOLA O, ROINE RO. Cognitive and neurophysiological outcome of cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Stroke*, 2007, **38**, 2303-2308.
- 93 - TISSIER R, HAMANAKA K, KUNO A, PARKER JC, COHEN MV, DOWNEY JM. Total liquid ventilation provides ultra-fast cardioprotective cooling. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, **49**, 601-605.
- 94 - TSAI MS, BARBUT D, TANG W, WANG H, GUAN J, WANG T *et al.* Rapid head cooling initiated coincident with cardiopulmonary resuscitation improves success of defibrillation and post-resuscitation myocardial function in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, **51**, 1988-1990.
- 95 - UJHELYI MR, SIMS JJ, DUBIN SA, VENDER J, MILLER AW. Defibrillation energy requirements and electrical heterogeneity during total body hypothermia. *Crit. Care Med.*, 2001, **29**, 1006-1011.
- 96 - VAJDOVICH P. Free radicals and antioxidants in inflammatory processes and ischemic-reperfusion injury. *Vet. Clin. North Am. Small An. Practice*, 2008, **38**, 88-96.

- 97 - VALERI CR, FEINGOLD H, CASSIDY G, RAGNO G, KHURI S, ALTSCHULE MD. Hypothermia induced platelet dysfunction. *Ann. Surg.*, 1987, **205**, 175-181.
- 98 - VAN ALEM AP, POST J, KOSTER RW. VF recurrence: characteristics and patient outcome in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 2003, **59**, 181-188.
- 99 - VIGUE B, GEERAERTS T, LE GUEN M, ENGRAND N, RACT C. L'hypothermie thérapeutique. *Annales Françaises Anesthésie Réanimation*, 2006, **25**, 838-844.
- 100 - WALDROP JE, ROZANSKI EA, SWANKE ED, O'TOOLE TE, RUSH JE. Causes of cardiopulmonary arrest, resuscitation management, and functional outcome in dogs and cats surviving cardiopulmonary arrest. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2004, **14**, 22-29.
- 101 - WEINRAUCH V, SAFAR P, TISHERMAN SA, KUBOYAMA K, RADOVSKY A. Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Stroke*, 1992, **23**, 1454-1462.
- 102 - WHITE BC, GROSSMAN LW, O'NEIL BJ, DEGRACIA DJ, NEUMAR RW, RAFOLS JA *et al.* Global brain ischemia and reperfusion. *Ann. Emerg. Med.*, 1996, **27**, 588-594.
- 103 - Wikipédia. *Apoptose* [en-ligne], Mise à jour le 8 avril 2009 [<http://fr.wikipedia.org/wiki/Apoptose>], (consulté le 28 avril 2009).
- 104 - Wikipédia. *Hippocampe (cerveau)* [en-ligne], Mise à jour le 4 avril 2009 [[http://fr.wikipedia.org/wiki/Hippocampe\\_\(cerveau\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Hippocampe_(cerveau))], (consulté le 18 avril 2009).
- 105 - Wikipédia. *Hippocampus* [en-ligne], Mise à jour le 12 avril 2009 [<http://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus>], (consulté le 18 avril 2009).
- 106 - Wikipedia. *Therapeutic hypothermia* [en-ligne], Mise à jour le 11 juillet 2008 [[http://en.wikipedia.org/wiki/Therapeutic\\_hypothermia](http://en.wikipedia.org/wiki/Therapeutic_hypothermia)], (consulté le 14 juillet 2008).
- 107 - WINGFIELD WE, VAN PELT DR. Respiratory and cardiopulmonary arrest in dogs and cats: 265 cases (1986-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1992, **200**, 1993-1996.
- 108 - WONG KC. Physiology and pharmacology of hypothermia. *West. J. Med.*, 1983, **138**, 227-232.
- 109 - XIAO F, SAFAR P, ALEXANDER H. Peritoneal cooling for mild cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Resuscitation*, 1995, **30**, 51-59.

110 - YANAGAWA Y, ISHIHARA S, NORIO H, TAKINO M, KAWAKAMI M, TAKASU A *et al.* Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation*, 1998, **39**, 61-66.

111 - YANAGAWA Y, KAWAKAMI M, OKADA Y. Moderate hypothermia alters interleukin-6 and interleukin-1 $\alpha$  reactions in ischemic brain in mice. *Resuscitation*, 2002, **53**, 93-99.

112 - YOUNG LE. Current developments in cardiopulmonary resuscitation. *J. Small Anim. Pract.*, 1992, **33**, 138-145.

113 - ZEINER A, HOLZER M, STERZ F, BEHRINGER W, SCHÖRKHUBER W, MÜLLNER M *et al.* Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest: a clinical feasibility trial. *Stroke*, 2000, **31**, 86-94.

114 - ZEINER A, HOLZER M, STERZ F, SCHORKHUBER W, EISENBURGER P, HAVEL C. After cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch. Intern. Med.*, 2001, **161**, 2007-2012.

# **L'HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE DANS LA PREVENTION DES SEQUELLES CONSECUTIVES A L'ARRET CARDIORESPIRATOIRE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES : ETAT DE L'ART ET ETUDE PROSPECTIVE DES ARRETS CARDIORESPIRATOIRES SURVENANT A L'ENVA**

NOM et Prénom : PELTIER Valentine

## **RESUME :**

L'instauration d'une hypothermie thérapeutique (32-34°C) est recommandée au décours d'un arrêt cardiorespiratoire en réanimation humaine, dans le but de diminuer la mortalité et les séquelles neurologiques. Cependant, l'hypothermie thérapeutique a été très peu étudiée en médecine vétérinaire.

Avant de mettre en place une étude évaluant l'intérêt de cette stratégie lors d'arrêt cardiorespiratoire spontanée chez les carnivores domestiques, nous avons souhaité étudier l'épidémiologie de cette affection. L'objectif de cette thèse a ainsi été d'analyser les caractéristiques épidémiologiques des arrêts cardiorespiratoires survenus aux urgences de l'ENVA entre décembre 2008 et juillet 2009. Pour cela, notre étude a inclus 25 animaux. Les causes de l'arrêt et les modalités de réanimation ont été étudiées. Pour préciser ces données et avant d'envisager une étude clinique sur l'application de l'hypothermie thérapeutique dans ce contexte, une étude plus large est recommandée.

**MOTS-CLES :** ARRET CARDIORESPIRATOIRE ; ARRET CARDIAQUE ; REANIMATION ; REANIMATION CARDIOPULMONAIRE ; ISCHEMIE ; HYPOTHERMIE ; THERAPEUTIQUE ; URGENCE ; CARNIVORE ; CHIEN ; CHAT ; ECOLE NATIONALE VETERINAIRE ; ALFORT

## **JURY :**

Président : Pr .....

Directeur : Dr. TISSIER

Assesseur : Dr. ROUX

Adresse de l'auteur :

Valentine PELTIER

5 rue Maurice Ravel

78670 Villennes sur Seine

**INDUCED HYPOTHERMIA TO PREVENT NEUROLOGICAL  
SEQUELS OF CARDIOPULMONARY ARREST IN CARNIVORES  
A REVIEW OF THE LITERATURE AND A PRELIMINARY STUDY OF  
CARDIOPULMONARY ARREST IN CARNIVORES AT THE ALFORT  
VETERINARY SCHOOL**

SURNAME : PELTIER

Given name : Valentine

SUMMARY :

Induced hypothermia (32-34°C) has been recommended in humans for resuscitation following cardiac arrest, to improve survival rate and to prevent neurological damage. Little attention has been given to the potential benefits of induced hypothermia in veterinary medicine, however.

Before initiating a prospective study on the merits of induced hypothermia in the treatment of cardiac arrest in carnivores, we attempted to assess the epidemiological characteristics of cardiac arrests in 25 animals treated in the emergency department of the veterinary school between December 2008 and July 2009. The likely causes of the cardiac arrests and the resuscitation techniques used were investigated. Clinical studies on a larger scale before the use of induced hypothermia in carnivores would be required.

KEY WORDS : CARDIOPULMONARY ARREST ; CARDIAC ARREST ; RESUSCITATION ;  
CARDIOPULMONARY RESUSCITATION ; ISCHEMIA ; HYPOTHERMIA ; THERAPEUTIC ;  
EMERGENCIES ; CARNIVORE ; DOG ; CAT ; ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE ; ALFORT.

JURY :

President : Pr .....

Director : Dr. TISSIER

Assessor : Dr. ROUX

Author's Address :

Valentine PELTIER

5 rue Maurice Ravel

78670 Villennes sur Seine