

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	4
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	5
PREMIERE PARTIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE.....	11
ISCHÉMIE GÉNÉRALISÉE ET ARRÊT CARDIAQUE	13
A. Physiopathologie des affections ischémiques.....	15
1. Définition.....	15
2. Altérations biochimiques.....	15
3. Altérations ioniques.....	16
4. Stress oxydant et espèces réactives de l'oxygène.....	18
5. Les anomalies mitochondriales.....	21
6. Mort cellulaire.....	22
B. Étiologie et épidémiologie de l'arrêt cardiaque.....	27
1. Définition.....	27
2. Étiologie	27
3. Épidémiologie.....	31
C. Prise en charge de l'arrêt cardiorespiratoire et réanimation cardiopulmonaire.....	35
1. Caractérisation de l'arrêt cardiaque.....	35
2. Conduite à tenir lors d'arrêt cardiorespiratoire chez les carnivores domestiques.....	37
3. Pronostic de la réanimation cardiopulmonaire.....	52
4. Effets de la réanimation cardiopulmonaire.....	53
LE SYNDROME POST-ARRÊT CARDIAQUE.....	57
A. Définition et importance.....	59
B. Atteinte neurologique.....	61
1. Importance et caractérisation.....	61
2. Physiopathologie cellulaire.....	61
3. Effets hémodynamiques cérébraux.....	63
4. Régionalisation de l'atteinte.....	63
C. Dysfonction myocardique.....	71
1. Importance et caractérisation.....	71
2. Anomalies lésionelles.....	71

3. Anomalies fonctionnelles.....	73
4. Période de récupération.....	76
D. Syndrome de réponse systémique inflammatoire.....	79
1. Réponse inflammatoire.....	79
2. Coagulopathie.....	80
3. Dysfonction surrénalienne.....	81
E. Gestion et thérapeutique.....	85
1. Gaz du sang et ventilation.....	85
2. Hémodynamique.....	88
3. Système neuromusculaire.....	90
4. Neuroprotection pharmacologique.....	91
5. Hypothermie thérapeutique.....	91

HYPOTHERMIE THÉRAPEUTIQUE93

A. Introduction.....	95
B. Effets physiologiques de l'hypothermie.....	96
1. Mise en jeu des mécanismes de compensations.....	96
2. Déterminisme de la thermorégulation.....	98
3. Effets métaboliques de l'hypothermie.....	99
4. Effets cardiovasculaires de l'hypothermie.....	99
5. Effets de l'hypothermie sur les autres organes	100
6. Effets biochimiques de l'hypothermie.....	100
C. Le rôle protecteur de l'hypothermie thérapeutique.....	103
1. Fenêtre de protection.....	103
2. Application de l'hypothermie au décours d'un arrêt cardiaque	103
D. Mécanisme de la protection.....	107
1. Mécanismes cardioprotecteurs.....	107
2. Mécanismes neuroprotecteurs.....	108
3. Mécanismes protecteurs vis-à-vis de l'inflammation.....	110
E. Modalités de refroidissement.....	113
1. Méthodes non invasives.....	113
2. Méthodes invasives.....	114
3. Utilisation des perfluorocarbones.....	115

VENTILATION LIQUIDE.....119

A. Historique.....	121
B. Applications.....	124
1. Syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né.....	124
2. Syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte.....	125
3. Hypothermie thérapeutique.....	125

SECONDE PARTIE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.....129

A. Introduction.....	131
B. Matériels et Méthodes.....	134
1. Conditions générales des expériences.....	134
2. Première étape du projet : caractérisation de l'arrêt cardiaque induit par un épisode d'asphyxie.....	134
3. Deuxième étape du projet : étude de l'effet de la ventilation liquide totale hypothermisante	136
C. Résultats.....	141
1. Première étape : caractérisation de l'arrêt cardiaque induit par un épisode d'asphyxie.....	141
2. Deuxième étape : étude de l'effet de la ventilation liquide totale hypothermisante.....	142
D. Discussion	149
BIBLIOGRAPHIE.....	153

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC : Arrêt cardiaques

ADP : Adénosine di-phosphate

AIF : *Apoptosis inducing factor*

ALS : *Advanced life support*

AMP : Adénosine mono-phosphate

AMPA : Acide 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-
isoxazol-4-yl)propanoïque

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

Bid : *BH3 interacting domain*

BLS : *Basic life support*

bpm : Battements par minute

ECG : Électrocardiogramme

ERK : *Extracellular signal-regulated kinase*

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

GLAST : *Glutamate-Aspartate transporter*

GLT1 : Transporteur d'acides aminés excitateurs

GLU : Glutamate

IV : Intraveineuse

mTOR : *Mammalian target of rapamycin*

NAC : Nouveaux animaux de compagnie

NMDA : Acide N-Methyl-D-aspartique

PFC : Perfluorocarbones

Pi : Phosphate inorganique

PKC : Phosphokinase C

PLA₂ : Phospholipase A2

PPTm : Pore de perméabilité de transition

RACS : Retour à la circulation spontanée

RCP : Réanimation cardio-pulmonaire

SPECT : *Single positron emission computed
tomography*

SRAA : Système rénine angiotensine
aldostérone

TNF : *Tumor necrosis factor*

VLP : Ventilation liquide partielle

VLT : Ventilation liquide totale

VLTh : Ventilation liquide totale
hypothermisante

XDH : Xanthine déshydrogénase

XO : Xanthine oxydase

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Représentation schématique des principales voies de formation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) par la voie de la Phospholipase (PLA2) et de la Xanthine Oxydase (d'après [2]).....	14
Figure 2 : Représentation schématique des principales réactions moléculaires à l'origine de la formation des ERO à partir de l'anion superoxyde.....	15
Figure 3 : Schéma simplifié des voies de signalisations intracellulaires impliquées dans l'apoptose.....	19
Figure 4 : Répartition des principales d'arrêts cardiaques d'origine cardiaque aux États-Unis en 1998. (d'après [196]).....	24
Figure 5 : Tracé ECG caractéristique d'une tachycardie ventriculaire chez le chien. (d'après [136]).....	26
Figure 6 : Répartition des arrêts cardiaques suivant les différentes tranches d'âge et le sexe (d'après [196]).....	29
Figure 7 : Tracé ECG d'asystolie (d'après [113]).....	32
Figure 8 : Tracé ECG d'une fibrillation ventriculaire d'après [113]).....	33
Figure 9 : Exemple d'un tracé ECG de chien présentant une dissociation électromécanique (d'après [113]).....	33
Figure 10 : Algorithme décisionnel des différentes séquences de la RCP. D'après [61].....	35
Figure 11 : Représentation des différentes position à adopter suivant la taille de l'animal. D'après [61].....	38
Figure 12 : Illustration de la réalisation pratique du "bouche-à-truffe", d'après [61].....	43
Figure 13 : Photographie d'un Ambu-bag® utilisé pour la ventilation artificielle.....	44
Figure 14 : Nombre de patients survivant aux États-Unis au cours des différentes étapes de la "chaîne de survie" de la réanimation cardiopulmonaire.....	54
Figure 15 : Représentation schématique des différentes régions de l'hippocampe humain.....	58
Figure 16 : Coupe frontale, juste en avant du pont, d'un cerveau humain présentant, en rouge, les structures les plus sensibles à l'ischémie et, en bleu, les structures les plus résistantes.....	60
Figure 17 : Schéma présentant le rôle possible des astrocytes de la région CA1 de l'hippocampe dans la mort cellulaire neuronale.....	62
Figure 18 : Représentation schématique résumant les différents mécanismes intervenant dans le développement du no-reflow et des modifications structurales du lit microvasculaire.....	66

Figure 19 : Schéma simplifié des différents événements aboutissants à la dysfonction myocardique au cours de l'arrêt cardiaque et lors de la réanimation.....	68
Figure 20 : Schéma représentant la chronologie des événements menant à la récupération de la fonction cardiaque.....	69
Figure 21 : Évolution des concentrations sanguines d'IL-6 chez des patients survivants et non-survivants après un arrêt cardiaque.....	72
Figure 22 : Schéma explicatif du fonctionnement de l'axe corticotrope lors d'une situation normale, d'une réponse normale au stress ou à la maladie et d'une réponse modifiée par la présence de cytokines.....	75
Figure 23 : Algorithme décisionnel de la première étape de la gestion du syndrome post-arrêt cardiaque chez les carnivores domestiques : l'optimisation des paramètres ventilatoires.	79
Figure 24 : Algorithme décisionnel de la seconde étape de la gestion du syndrome post-arrêt cardiaque chez les carnivores domestiques par l'optimisation des paramètres hémodynamiques.	81
Figure 25 : Énergie dépensée pour la thermorégulation en fonction de la température ambiante chez les homéothermes.	87
Figure 26 : Influence de la température corporelle sur la consommation cérébrale d'oxygène chez le porc [58].....	98
Figure 27 : Comparaison des niveaux d'expression cérébrale de différentes cytokines pro-inflammatoires en conditions normothermes ou hypothermes.....	100
Figure 28 : Illustration de l'utilisation du système ARCTIC SUN® sur un patient.....	103
Figure 29 : Illustration de la structure chimique du perfluorodecalin.....	104
Figure 30 : Illustration schématique du mode de fonctionnement du système RhinoChill® (d'après [148]).....	105
Figure 31 : Photographie d'une souris totalement immergée dans un perfluorocarbone au-dessus duquel nagent des poissons dans de l'eau.	108
Figure 32 : Représentation schématique du mode de fonctionnement de la ventilation liquide totale (A) et de la ventilation liquide partielle (B).	109
Figure 33 : Représentation schématique du phénomène de « trapping ».....	110
Figure 34 : Photographie du prototype de ventilateur liquidien INOLIVENT®.....	110
Figure 35 : Prototype de ventilateur liquidien (A) et évolution de la température atriale de lapins anesthésiés (B) durant un épisode de ventilation liquide totale (VLT) ou durant un refroidissement conventionnel par application externe de packs de glaces.....	117
Figure 36 : Scores de dysfonction neurologique et courbes de survie chez des lapins soumis à 10 min de fibrillation ventriculaire et à une réanimation cardiopulmonaire en conditions Témoin ou avec une ventilation liquide totale hypotherme (VLTh), normotherme (VLTn),	

ou avec un refroidissement conventionnel (RC) [39].....	118
Figure 37 : Représentation schématique du protocole expérimental.	124
Figure 38 : Évolution de la pression artérielle moyenne, du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque au cours de l'épisode d'asphyxie.....	126
Figure 39 : Évolution des températures œsophagiennes, tympaniques et rectales au cours du protocole expérimental.....	128
Figure 40 : Scores de dysfonction neurologique dans les différents groupes expérimentaux après l'arrêt cardiaque.	132
Figure 41 : Courbe de survie de Kaplan-Meyer dans les différents groupes expérimentaux.....	133
Tableau 1 : Étiologie générale des arrêts cardiaques.....	23
Tableau 2 : Age moyen des animaux ayant présenté un arrêt cardiaque ou respiratoire chez 200 chiens et 65 chats. D'après l'étude de Wingfield [186].....	27
Tableau 3 : Tableau présentant les pourcentage de réussite des réanimations et la survie chez 204 chiens et chats	48
Tableau 4 : Synthèse des effets neuroprotecteurs induits par l'hypothermie après un arrêt cardiaque.	99
Tableau 5 : Grille permettant d'établir un score de dysfonction neurologique[39].....	123
Tableau 6 : Évolution des paramètres hémodynamiques dans les différents groupes expérimentaux.	129
Tableau 7 : Évolution de la créatinémie, des ALAT et de la glycémie au cours du protocole expérimental dans les différents groupes expérimentaux.	131

INTRODUCTION

L'arrêt cardiaque extra-hospitalier (aussi appelé « mort subite ») représente aujourd'hui une des principales causes de mortalité chez l'Homme. Son incidence et sa sévérité font de cette affection un enjeu majeur de santé publique. En effet, bien que les méthodes de prise en charge des patients humains ayant subi un arrêt cardiaque aient évolué, la majeure partie d'entre eux décèdent au cours des jours à semaines suivant l'arrêt cardiaque, malgré la reprise d'une activité circulatoire. Cette mortalité est due à un ensemble complexe de phénomènes dénommé « syndrome post-arrêt cardiaque ». Ce syndrome, bien que de gravité variable, touche la quasi totalité des patients et l'arsenal thérapeutique reste très limité.

Il existe cependant une stratégie ayant montré un effet bénéfique, en termes de survie à long terme et de récupération neurologique. Il s'agit de l'hypothermie thérapeutique qui consiste à refroidir l'organisme jusqu'à une température centrale d'environ 32-34°C pendant 24 à 36 heures. De nombreuses études expérimentales et cliniques ont aujourd'hui démontré le bénéfice de cette hypothermie thérapeutique dans le syndrome post-arrêt cardiaque. Les méthodes d'induction de l'hypothermie sont diverses mais les données à la fois cliniques et expérimentales s'accordent à considérer que la précocité d'instauration de l'hypothermie thérapeutique conditionne le bénéfice procuré. Parmi les différentes méthodes permettant l'induction de l'hypothermie thérapeutique, la ventilation liquide par des perfluorocarbones permet d'assurer une induction extrêmement rapide dans les modèles expérimentaux. Développée très récemment, cette stratégie de ventilation liquide totale reste aujourd'hui à l'état expérimental. Le but de cette thèse a été d'évaluer la faisabilité ainsi que quelques données préliminaires concernant l'effet de la ventilation liquide totale hypothermisante sur le syndrome post-arrêt cardiaque, dans un modèle expérimental d'arrêt cardiaque chez le lapin.

Dans une première partie, nous présenterons les principales données bibliographiques nécessaires à l'étude de l'arrêt cardiaque, de l'hypothermie thérapeutique et de la ventilation liquide. Dans un second temps, nous présenterons les résultats expérimentaux concernant l'utilisation de la ventilation liquide totale hypothermisante dans un modèle d'arrêt cardiaque chez le lapin.

**PREMIERE PARTIE : SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE**

**ISCHÉMIE GÉNÉRALISÉE
ET ARRÊT CARDIAQUE**

A. Physiopathologie des affections ischémiques

1. Définition

L'ischémie peut se définir comme le déséquilibre entre les besoins en oxygène et les apports sanguins dans tout ou partie d'un organe ou d'un groupe d'organes. Ce déséquilibre est généralement provoqué par une réduction du flux sanguin artériel à la suite d'une obstruction ou d'une diminution du débit sanguin. Les causes en sont multiples et peuvent être dues à la présence d'un thrombus sanguin, d'une plaque d'athérome (rare chez les carnivores domestiques), d'une hémorragie, d'une hypovolémie ou encore d'une compression externe (tumeur, hématome ou écrasement mécanique) [185].

Les affections ischémiques peuvent être locales, et ne concerner qu'un organe ou une région de celui-ci. Elles peuvent aussi être généralisées et s'étendre à un membre entier ou même l'ensemble de l'organisme, dans le cas de chocs cardiogéniques par exemple. L'ischémie locale est, dans la majeure partie des cas, de gravité plus modérée que l'ischémie généralisée. Elle aboutit cependant à des lésions d'infarctus qui peuvent aller du plus bénin à la défaillance d'organe, suivant la région et l'ampleur de l'atteinte.

De nombreuses conséquences délétères de l'ischémie interviennent aussi lors de l'étape dite de « reperfusion », c'est à dire lors de la levée de l'obstruction en amont de la zone ischémisée ou, dans le cadre de l'arrêt cardiaque, lors de la reprise de l'activité efficace spontanée cardiaque. Les dommages liés à la reperfusion impliquent la formation d'espèces réactives de l'oxygène à l'origine, entre autre, de phénomènes de mort cellulaire. La reperfusion reste néanmoins une nécessité absolue pour éviter que l'ensemble des tissus n'évolue vers une mort par ischémie.

L'hypoxie et le défaut d'approvisionnement en glucose sont les principaux responsables des lésions ischémiques en provoquant une mort cellulaire dans les territoires touchés. Ainsi, l'étude de l'ischémie conduit à envisager les principales altérations biochimiques et ioniques qui mènent à cette mort cellulaire.

2. Altérations biochimiques

L'arrêt partiel ou total de la perfusion sanguine d'un tissu induit une chute de la production de molécules énergétiques et une baisse importante des taux d'adénosine tri-phosphate (ATP) cytosolique [109].

En effet, les principales voies de régénération du stock d'ATP en situation de normoxie sont la respiration mitochondriale, la glycolyse anaérobie et la bêta-oxydation des acides gras. Il existe aussi

le système phosphogène qui forme une molécule d'ATP et de créatine à partir d'une molécule d'adénosine di-phosphate (ADP) et de phosphocréatine. Cette réaction est catalysée par la créatine phosphokinase. La dernière voie de la synthèse d'ATP produit de l'ATP et de l'AMP à partir de deux molécules d'ADP. Cette réaction est catalysée par l'adénylate kinase [136].

Lors d'un épisode ischémique, l'arrêt de la perfusion entraîne une forte réduction de l'apport de dioxygène. La respiration mitochondriale ne peut donc plus s'effectuer [106]. Cette hypoxie cause alors une déviation du métabolisme cellulaire vers la voie anaérobie dont l'ensemble des réactions aboutit à la production, à partir d'une molécule de glucose, d'une molécule d'acide lactique pour 3 molécules d'ATP. Le rendement de ces réactions anaérobies, en terme d'énergie produite, est très faible, ce qui limite la production énergétique. La fermentation lactique causée par la privation du dioxygène entraîne aussi une chute de pH extra- et intracellulaire dès les premiers instants de l'hypoxie du fait de la production d'acide lactique [44 ; 107].

Par ailleurs, la mise en jeu de la chaîne de ces réactions métaboliques entraîne une consommation des différents substrats. L'insuffisance des apports, couplée à un moindre rendement énergétique diminue rapidement les stocks d'énergie disponibles au sein des différents tissus. Par exemple, lors de l'induction d'une ischémie cérébrale chez le rat, on observe une baisse des concentrations d'ATP jusqu'à environ 12% de leurs valeurs initiales en seulement trois minutes [48].

Cette chute non compensé de la concentration d'ATP entraîne secondairement des bouleversements du métabolisme et de l'homéostasie cellulaire.

3. Altérations ioniques

Les cellules possèdent un potentiel membranaire très stable, grâce au gradients ioniques existant de part et d'autre de la membrane plasmique. Les flux ioniques au travers de cette membrane se réalisent selon deux modalités distinctes : le transport actif, qui nécessite la consommation de molécules à fort potentiel énergétique ou le transport passif, qui consiste en une diffusion simple suivant les potentiels osmotiques, au travers de canaux membranaires.

Il existe essentiellement deux transporteurs actifs, de type ATPasiques, responsables du maintien des concentrations en sodium, potassium et calcium dans la cellule [136] :

- La pompe Na^+/K^+ membranaire qui, par l'hydrolyse d'une molécule d'ATP, rejette 3 ions Na^+ dans le milieu extra-cellulaire et fait entrer dans le cytosol 2 ions K^+ . Cette pompe est le principal acteur à l'origine du gradient transmembranaire existant entre les ions Na^+ et K^+ .

- Les pompes à calcium qui, en hydrolysant une molécule d'ATP, rejettent les ions Ca^{2+} dans le milieu extérieur, le réticulum endoplasmique lisse ou la mitochondrie, et contribuent à maintenir une faible concentration cytosolique en calcium.

L'ATP, par l'intermédiaire de ces transporteurs actifs est ainsi indispensable à l'homéostasie ionique des cellules. L'ischémie, au travers de la rapide déplétion énergétique, entraîne une baisse de fonctionnement des transporteurs membranaires, perturbe cette homéostasie et la stabilité des potentiels de membrane.

La rupture du déséquilibre des concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane plasmique est amplifiée par les transports ioniques passifs au décours d'une ischémie. D'une part l'augmentation de la concentration en ions H^+ , par la baisse du pH, génère une entrée de Na^+ par l'intermédiaire de l'échangeur Na^+/H^+ . D'autre part, la baisse d'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPasique entraîne une augmentation rapide de la concentration intracellulaire en Na^+ et une activation de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, qui fait entrer dans la cellule un ion Ca^{2+} contre la sortie d'un ion Na^+ .

Cela induit donc une hausse de la concentration en Ca^{2+} intracellulaire, dont la cause est également l'arrêt de la pompe Ca^{2+} -ATPasique, en conséquence de la déplétion énergétique [109].

L'ensemble des phénomènes intervenant dans le cadre de l'ischémie aboutit donc au développement de plusieurs phases distinctes de modifications ioniques.

A titre d'exemple, dans le cas de l'ischémie cérébrale expérimentale chez le rat, on distingue les étapes suivantes [44] :

- Durant les 60-75 premières secondes, aucun changement notable de l'équilibre ionique n'est observé.
- Deux à trois minutes après le début de l'ischémie, l'arrêt de l'activité de l'échangeur Na^+/K^+ engendre une hausse notable de la concentration extra-cellulaire de K^+ tandis qu'on n'observe pas d'augmentation de la concentration intracellulaire de Na^+ , qui est probablement compensée par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. La mise en jeu de ce transport et l'arrêt du fonctionnement de la pompe Ca^{2+} -ATPasique aboutissent à une augmentation de la concentration intracellulaire en Ca^{2+} .
- Plus de 3 minutes après le début de l'ischémie, on assiste encore à une augmentation de la concentration extra-cellulaire de K^+ ainsi qu'à une baisse importante des concentrations extra-cellulaires de Na^+ et de Ca^{2+} . L'accumulation

intracellulaire de Na^{2+} , ainsi que de Ca^+ engendre un déséquilibre osmotique à l'origine d'une entrée d'eau dans les cellules, pouvant causer la lyse de celles-ci. Le gonflement tissulaire ainsi obtenu, peut aussi affecter la perfusion des tissus environnant par compression externe de leur réseau vasculaire [53].

4. Stress oxydant et espèces réactives de l'oxygène

Ces espèces réactives de l'oxygène (ERO) directement produites par les cellules, sont principalement constituées de l'anion superoxyde (O_2^-), du radical hydroxyl (OH^\bullet), du monoxyde d'azote (NO^\bullet) et du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). En conditions physiologiques normales, ces espèces sont produites en petites quantités par la xanthine oxydase, la voie de l'acide arachidonique et la NADPH oxydase. Leur concentrations sont limitées par une réduction enzymatique par les antioxydants comme la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase ou encore la catalase [2 ; 29].

L'ischémie-reperfusion n'est donc pas à l'origine d'une production d'espèces radicalaires oxydantes n'existant pas au préalable, mais elle exacerbe cette production par les voies déjà existantes. Du fait de l'ampleur du phénomène et de la déplétion énergétique, cela conduit à une saturation des systèmes de contrôle des niveaux d'ERO [100]. L'une des premières voies de production d'espèces oxydante implique une enzyme, la xanthine oxydase. En condition d'oxygénation normale, l'ATP est dégradé successivement en ADP, AMP, inosine et hypoxanthine. Cette dernière molécule intervient dans la réaction suivante, catalysée par la Xanthine Déshydrogénase (XDH) :



Lors de l'hypoxie, l'augmentation de Ca^{2+} intracellulaire conduit à l'activation de protéases et à la conversion de la XDH (isoforme D) en Xanthine Oxydase (XO). La XO est une enzyme catalysant la réaction suivante :



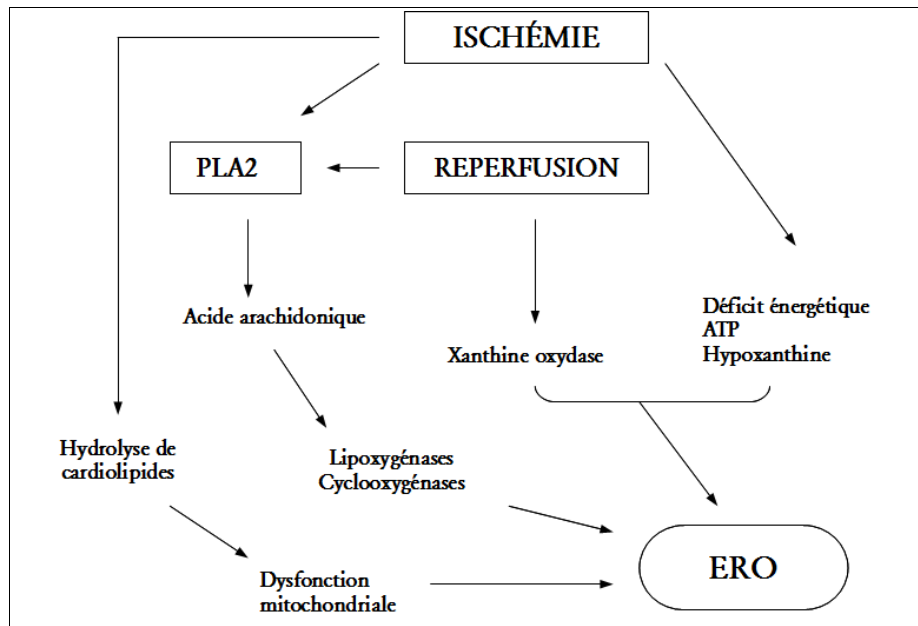
En l'absence d' O_2 , la réaction (2) ne peut avoir lieu. Cela conduit à une accumulation importante d'hypoxanthine dans les cellules ischémisées [175].

Lors de la reperfusion, l'arrivée massive d' O_2 est à l'origine de la formation rapide, d'une grande quantité d'ions O_2^- .

De nombreuses autres voies sont impliquées dans la formation des ERO. Certaines d'entre elles,

comme la chaîne mitochondriale respiratoire, la NADPH oxydase ou l'autoxydation des catécholamines existent en conditions physiologiques normales. D'autres comme la voie catalysée par la XO ou encore celle impliquant la phospholipase A2 et l'acide arachidonique sont exacerbées en cas d'ischémie. Les principales voies à l'origine de la production d'ERO sont illustrées par la figure 1.

Figure 1 : Représentation schématique des principales voies de formation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) par la voie de la Phospholipase (PLA₂) et de la Xanthine Oxydase (d'après [2])



La production d'une grande quantité d' O_2^- sature et dépasse rapidement les systèmes de contrôle des concentrations d'ERO dans l'organisme, tels que les enzymes antioxydantes (la catalase, la superoxyde dismutase, etc.). Les phénomènes de détoxification des espèces oxydantes sont par ailleurs des réactions coûteuses en ATP qui exacerbent la déplétion énergétique cellulaire [33].

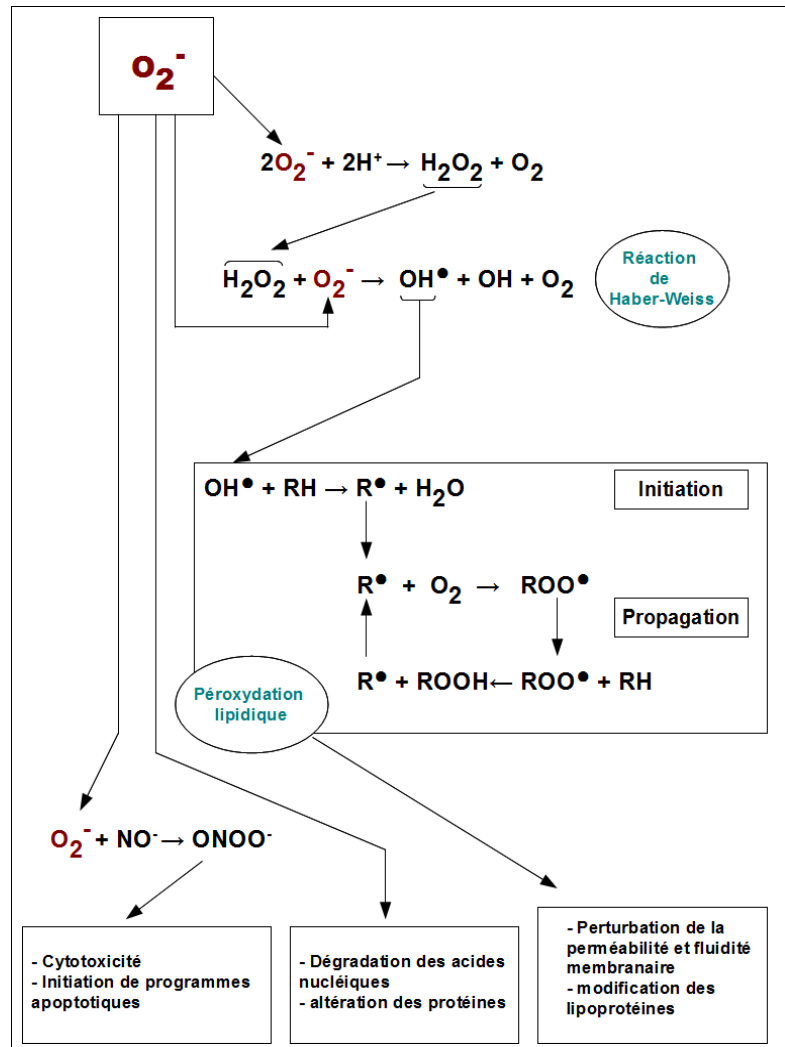
Les ions O_2^- conduisent aussi à la formation d'espèces radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène ou le peroxy-nitrite. C'est notamment avec le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) que l'ion superoxyde réagit lors de la réaction d'Haber-Weiss. C'est le couple Fe^{3+}/Fe^{2+} qui catalyse cette réaction aboutissant à la formation de OH^\bullet (radical hydroxyle) [100].

Ce radical interagit avec des acides gras et des phospholipides pour former d'autres produits instables de type R^\bullet (phase d'initiation). Ces composés R^\bullet peuvent réagir avec l' O_2 pour former d'autres composés radicalaires de type ROO^\bullet capables d'oxyder à nouveau des acides gras ou phospholipides en amplifiant ainsi le phénomène : c'est la phase de propagation [136]. Il est à noter que le radical peroxy-nitrite peut, lui aussi être à l'origine de la peroxydation lipidique.

Finalement, lors de la phase dite de terminaison, deux radicaux libres finissent par réagir avec eux-

mêmes et engendrent un composé stable de type ROOH ou RH. Ces réaction sont illustrées par la figure 2.

Figure 2 : Représentation schématique des principales réactions moléculaires à l'origine de la formation des ERO à partir de l'anion superoxyde



La majeure partie des dommages causés par les ERO n'intervient pas durant la phase d'hypoxie mais plutôt au cours de la reperfusion, où elles sont à l'origine d'une destruction et d'une altération des protéines ainsi que de l'initiation des programmes apoptotiques [175].

En effet, même si l'ischémie est une condition nécessaire pour l'initiation de la production d' O_2^- par la voie de la xanthine oxydase, la réaction (2) ne peut avoir lieu sans la présence de dioxygène. C'est donc lors de la reperfusion que cette production d'ERO est la plus importante et c'est aussi au cours de cette même période que les systèmes de contrôle des concentrations d'ERO dans l'organisme sont saturés.

5. Les anomalies mitochondriales

Les modifications biochimiques et ioniques intervenant au sein de la cellule au décours de l'ischémie provoquent l'ouverture, au sein de la membrane mitochondriale, d'un canal protéique, non sélectif et de grande taille, nommé pore de perméabilité de transition mitochondrial (PPTm). Ce pore est un complexe protéique dont le noyau central forme un canal au sein de la membrane interne. Il est associé à divers autres protéines régulatrices [51]. La composition exacte de ce pore est encore mal connue.

L'un des principaux inducteurs de l'ouverture de ce pore est le calcium contenu dans la matrice mitochondriale. Son ouverture est aussi voltage-dépendant. Si l'ouverture du PPTm est inhibée par la présence du potentiel membranaire physiologique élevé de la mitochondrie (environ -200 mV), la dépolarisation, en revanche, augmente sa probabilité d'ouverture [51]. Le stress oxydant est, lui aussi à l'origine d'une ouverture du PPTm lors de la reperfusion par l'intermédiaire de deux sites sensibles à l'oxydation (un site S et un site P) [66]. Cette perméabilité de transition est aussi connue pour être induite par le phosphate inorganique, même si les mécanismes de ce phénomène sont aujourd'hui encore mal connus [51].

Le rôle physiologique du PPTm s'articule autour de la signalisation calcique au sein de la cellule, selon des modalités de type *Ca²⁺-induced Ca²⁺-release* (CICR). Cela revient à dire que le PPTm joue un rôle d'auto-amplification du message calcique. Il a ainsi été montré dans certaines conditions d'incubation, que des ajouts faibles et fréquents de calcium provoquent une sortie transitoire du calcium matriciel immédiatement suivie d'une recapture de cet ion au sein de la mitochondrie. Après atteinte d'un seuil de rétention calciques, cela induit la sortie brutales d'une forte concentration de Ca²⁺ vers le cytoplasme. Ce résultat démontre que le PPTm subit une ouverture de type transitoire et, par l'induction de la perméabilité de transition, que le calcium possède un effet auto-amplificateur [84]. Ces modalités dépendent grandement de la nature du signal transmis, c'est à dire que la réaction du PPTm sera spécifique de l'amplitude et de la fréquence des pics de concentration calcique.

Ainsi, le PPTm intervient-il au sein de la mitochondrie comme acteur central de la signalisation médiée par le calcium, en lien avec le reticulum endoplasmique qui est responsable des oscillations de concentration de calcium cytosolique [51].

Dans les phénomènes d'ischémie, il est généralement admis que le PPTm reste fermé au cours de l'ischémie mais que, lors de la reperfusion, l'augmentation du calcium cytosolique et le stress oxydant entraînent une ouverture de ce pore [66 ; 182].

Le pore de perméabilité de transition joue alors, au cours des phénomènes d'ischémie reperfusion, un rôle crucial dans la physiopathologie menant à la mort cellulaire (*cf. infra*).

6. Mort cellulaire

Les déséquilibres structuraux et fonctionnels causés par l'ischémie entraînent une souffrance ainsi qu'une désorganisation cellulaire. Suivant l'intensité et la durée de l'hypoxie les cellules peuvent faire l'objet d'une mort par nécrose, par apoptose ou par autophagie. Néanmoins, les cellules peuvent présenter des anomalies morphologiques pouvant être rattachées à plusieurs mécanismes mécanismes de mort cellulaire à la fois [109].

a. Nécrose

C'est la conséquence la plus directe des changements fonctionnels définis précédemment. La forte déplétion énergétique, associée à une surcharge calcique et sodique entraîne de nombreuses modifications et notamment une entrée d'eau massive dans la cellule pouvant entraîner une rupture membranaire.

Suite à l'élévation de la concentration en calcium cytoplasmique, à la diminution du potentiel de membrane, ainsi qu'à la carence en ATP et ADP, l'ouverture du PPTm entraîne un effondrement du potentiel de membrane mitochondrial et la disparition du gradient de protons [168]. La chute du gradient de protons entraîne un réversion du mode de fonctionnement de l'ATP synthétase mitochondriale qui hydrolyse alors l'ATP en ADP et accentue rapidement la déplétion énergétique. L'ouverture du PPTm peut aussi être à l'origine d'une entrée massive d'eau dans la mitochondrie avec un gonflement important de cet organelle. Lorsque la majeure partie des mitochondries d'une cellule a fait l'objet d'une ouverture du PPTm, cela peut conduire à une mort par nécrose. En revanche, si ce nombre de mitochondrie est plus réduit, une mort par apoptose peut être la modalité dominante [168].

b. Apoptose

On peut notamment distinguer deux différentes voies menant à l'apoptose [29] : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. Les mécanismes à l'origine de l'apoptose sont illustrés schématiquement dans la figure 3.

La voie intrinsèque implique l'ouverture du PPTm en réponse à la surcharge calcique cytoplasmique. Cette élévation de la concentration en calcium déclenche l'activation du *BH3 interacting domain death agonist* (Bid) qui, lors de sa fixation à la membrane mitochondriale, entraîne l'ouverture du pore PPTm. Cela a pour conséquence un relargage par la mitochondrie de facteurs pro-apoptotiques dans le cytoplasme, parmi lesquels l'*Apoptosis Inducing Factor* (AIF) ou encore le cytochrome c.

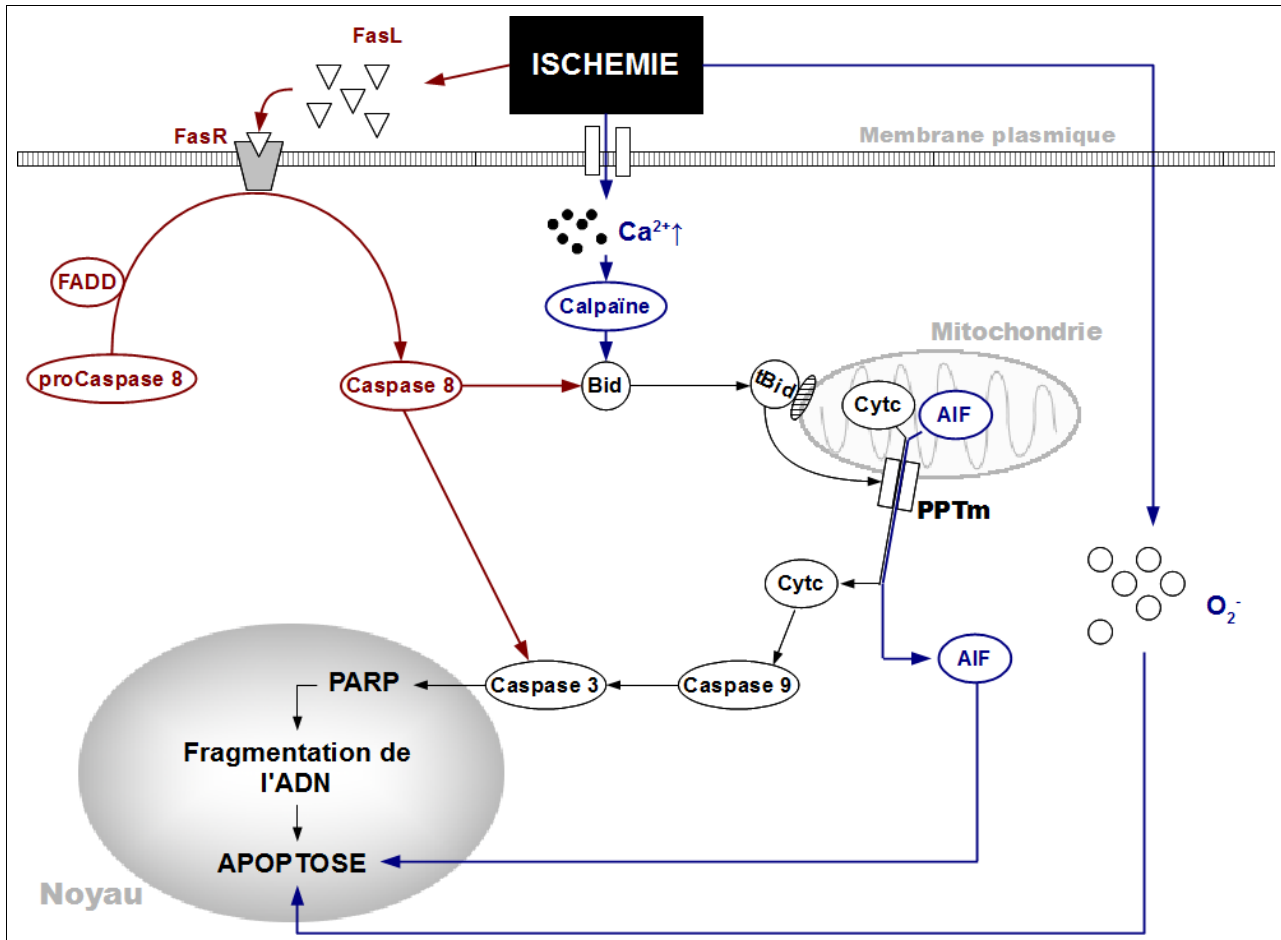
Ce cytochrome est à l'origine de la formation d'un apoptosome activant la voie des caspases (caspase 9, caspase 3, etc.) et aboutissant à la condensation de la chromatine et fragmentation fine de l'ADN [107]. L'AIF, quant à lui, déclenche l'apoptose sans passer par la voie des caspases, en causant

une condensation périphérique de la chromatine associée à une fragmentation large de l'ADN. Il est à noter que la déplétion énergétique est un facteur stimulant la libération d'AIF [29].

La voie extrinsèque par l'activation des récepteurs cellulaires de type *Tumor Necrosis Factor* (TNF), récepteur « à domaine de mort ». Ces récepteurs activent la caspase 8 qui active ensuite la caspase 3 et aboutit à l'apoptose par les mêmes mécanismes que la voie intrinsèque [29]. Les cellules endothéliales sont à l'origine d'une sécrétion dans le milieu extra-cellulaire de facteurs pro-apoptotiques capable d'activer de façon paracrine les récepteurs à « domaine de mort » des cellules environnantes [157]. La caspase 8 peut aussi cliver Bid en produisant une ouverture de pores membranaires mitochondriaux à l'origine d'un relargage dans le cytosol du cytochrome c. On a donc, par la voie extrinsèque, une double activation de la voie des caspases, d'une part par l'activation de la caspase 3 et d'autre part, par le relargage du cytochrome c et l'activation de la caspase 9.

Figure 3 : Schéma simplifié des voies de signalisations intracellulaires impliquées dans l'apoptose. En bleu, les mécanismes spécifiques de la voie intrinsèque. En rouge, les mécanismes spécifiques de la voie extrinsèque. Les mécanismes en noirs sont ceux impliqués simultanément dans chacune des deux voies (modifié d'après [29]).

AIF, Apoptosis Inducing Factor ; PPTm, pore de transition mitochondriale



c. Autophagie

L'autophagie est un mécanisme cellulaire majeur consistant en un recyclage des protéines ou des organelles endommagés ou déficients. Ce processus joue un rôle majeur lors de conditions de stress comme la privation de nutriment, l'hypoxie ou la dysfonction mitochondriale en générant des acides gras et des acides aminés et supprimant les organelles non fonctionnels ou certains pathogènes intracellulaires. Ainsi, l'autophagie semble être plutôt impliquée dans la survie que dans la mort cellulaire bien que de façon incontrôlée, elle puisse être à l'origine de la destruction des cellules [90]. Morphologiquement, l'autophagie est un processus qui implique l'expansion autour de l'organelle à dégrader d'un autophagosome formé d'une extension membranaire. L'autophagosome enveloppe

complètement l'organelle avant sa fusion avec un lysosome et la destruction de l'organelle. L'ensemble du processus implique de nombreux complexes protéiques s'arrimant à l'autophagosome. L'inactivation de la protéine mTOR (*mammalian target of rapamycin*) joue un rôle initiateur dans ce processus [62].

Au cours de l'ischémie-reperfusion, l'autophagie est déclenchée par la privation de nutriments et l'hypoxie [88]. Alors qu'il semblait logique de considérer que cette autophagie soit un facteur aggravant des dommages cellulaires, il semble que l'autophagie cela soit, au contraire, un facteur protecteur lors d'ischémie reperfusion *in vivo* [88]. L'activation pharmacologique de phénomènes d'autophagie induit même une protection lors d'ischémie reperfusion [31]. L'autophagie reste cependant un mécanisme délétère si la période ischémique se prolonge, entraînant une importante lyse cellulaire.

En conclusion, l'ischémie, par l'intermédiaire de l'hypoxie d'une part, et de l'arrêt de l'apport de substrats métaboliques d'autre part, conduit à une série de bouleversements au sein de la cellule tels que la déplétion énergétique et la baisse de pH. La chute de la concentration d'ATP conduit à une surcharge ionique intracellulaire en calcium et sodium et à une perturbation des potentiels de membrane. La reperfusion, quant à elle, entraîne une production massive d'espèces réactives de l'oxygène à fort pouvoir oxydant, à l'origine de dommages cellulaires importants. Tous ces phénomènes provoquent une mort cellulaire au sein des cellules les plus sensibles, notamment par la mise en jeu centrale du pore de perméabilité de transition. Cette mort intervient selon trois modalités principales : la nécrose, l'apoptose ou l'autophagie.

B. Étiologie et épidémiologie de l'arrêt cardiaque

En médecine humaine, l'étude de l'arrêt cardiaque représente un grand intérêt du point de vue de la santé publique dont il est l'un des enjeux majeurs. Cette affection est une situation pouvant être décrite comme une ischémie généralisée où chaque organe subit les effets de la privation d'oxygène et de la baisse des apports sanguins. Les cellules subissent de surcroît une atteinte particulière du fait de l'interdépendance des différents tissus au sein de l'organisme.

Nous étudierons successivement les causes de l'arrêt cardiaque, les moyens d'anticiper son apparition et son épidémiologie chez les carnivores domestiques et dans l'espèce humaine.

1. Définition

L'arrêt cardiaque (AC) se définit comme un arrêt de toute contraction cardiaque efficace sur le plan hémodynamique. Cet état induit donc un arrêt de la perfusion généralisée à l'ensemble des organes et tissus de l'organisme et constitue alors une urgence médicale absolue. Auparavant, l'arrêt cardiaque était dénommé arrêt cardio-respiratoire et définit comme l'arrêt de tout mouvements spontanés respiratoires et par la perte de pouls [72].

2. Étiologie

a. Étiologie générale

Chez l'Homme comme chez l'animal, l'étiologie de l'AC peut être divisée en deux catégories : les causes strictement cardiaques et les causes non cardiaques, comme montré par le tableau 1 [72 ; 136 ; 137].

Tableau 1 : Étiologie générale des arrêts cardiaques

	Étiologie
Causes cardiaques	<ul style="list-style-type: none">- Infarctus du myocarde- Arythmie acquise ou congénitale- Insuffisances circulatoires ou état de choc- Décompensation d'une insuffisance cardiaque
Causes non cardiaques	<ul style="list-style-type: none">- Insuffisances respiratoire, asphyxie- Déséquilibres acido-basiques ou électrolytiques- Lésion neurologiques- Septicémie ou endotoxémie- Causes toxiques- Traumatismes- Électrocution
Autres	<ul style="list-style-type: none">- accident anesthésique

b. Situations à risque chez les carnivores domestiques

L'étiologie de l'AC chez les carnivores domestiques est variée et peut impliquer l'ensemble des grandes catégories vues au paragraphe précédent. Cependant, la majeure partie des AC en médecine vétérinaire intervient au cours d'une anesthésie générale et les causes purement cardiaques sont bien plus rares que chez l'Homme [113].

D'après une étude épidémiologique de l'arrêt cardiaque chez 161 chiens et 43 chats, les trois causes principales d'arrêt cardiaque chez les carnivores domestiques sont : l'hypoxémie (36%), l'état de choc (18%) et l'anémie (13%) [79]. Cette même étude précise que les animaux présentaient souvent des historiques cliniques complexes associant différentes causes.

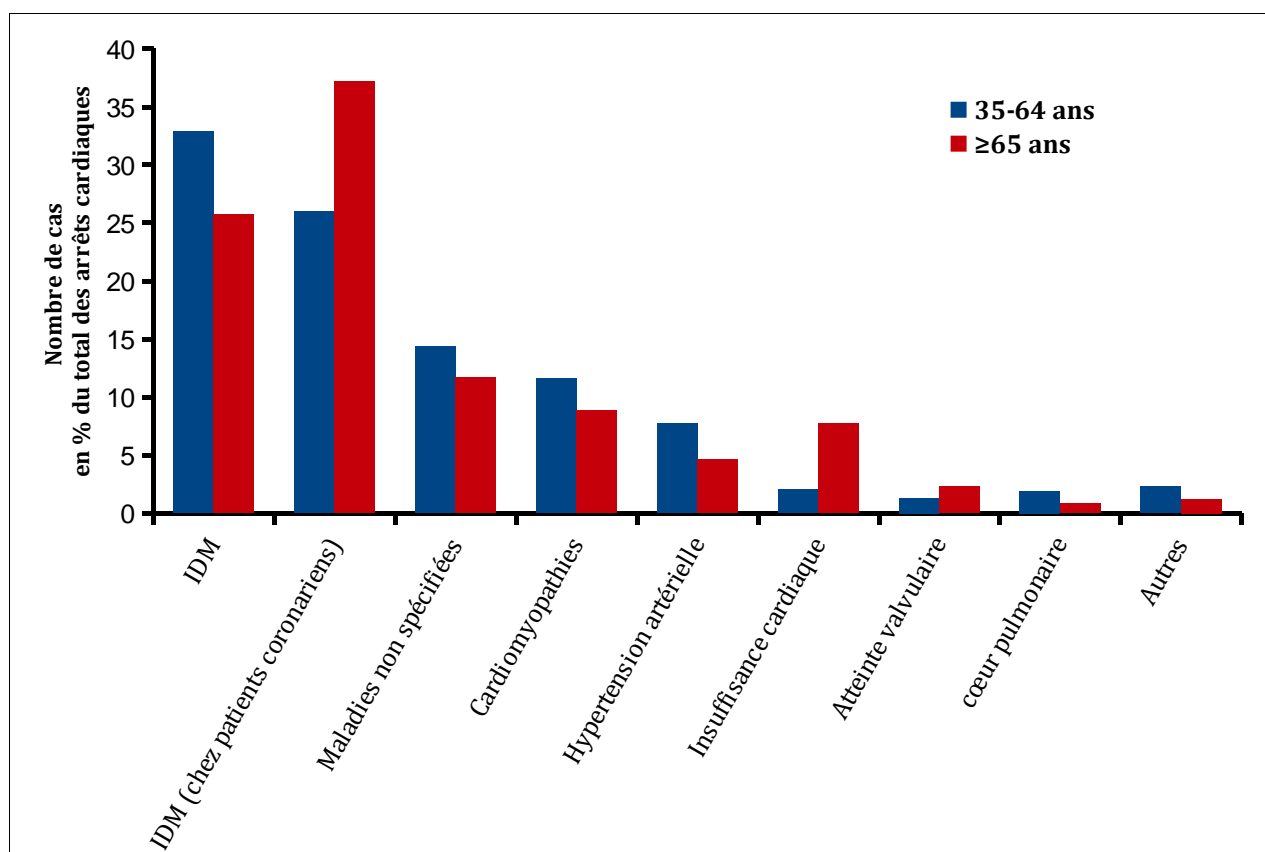
Cela montre que chez les carnivores domestiques, au contraire de la situation décrite en médecine humaine, les causes d'arrêt cardiaque sont non spécifiques et découlent souvent d'une situation complexe et multifactorielle. L'arrêt cardiaque est alors, en dehors des situations particulières de traumatismes ou des intoxications, l'aboutissement d'une maladie chronique à l'origine d'une perturbation générale des mécanismes biologiques incluant les mécanismes cardiaques (insuffisances d'organes, processus tumoraux, etc.)

c. Étiologie cardiaque chez l'Homme

Chez l'Homme, les causes cardiaques d'arrêts cardiaques sont très fréquentes, au contraire des carnivores domestiques [59]. Les maladies sous-jacentes et leurs proportions respectives sont illustrées par la figure 4 (adaptée de [196]). On observe donc que l'infarctus du myocarde représente de loin la plus fréquente de ces affections.

Figure 4 : Répartition des principales d'arrêts cardiaques d'origine cardiaque aux États-Unis en 1998. (d'après [196])

IDM, Infarctus du myocarde



La comparaison entre les situations observées en médecine vétérinaire et en médecine humaine est donc difficilement réalisable. Avec l'infarctus du myocarde, ou les autres maladies cardiaques, l'Homme subit le plus souvent un arrêt cardiaque isolé de tout autre contexte pathologique pouvant venir compliquer le tableau clinique. Chez les carnivores domestiques, l'arrêt cardiaque survient souvent comme l'aboutissement fatal d'un processus chronique touchant d'autres organes. En terme de pronostic les situations sont très différentes et ne peuvent être comparées.

d. Examens complémentaires permettant d'anticiper l'apparition d'AC en médecine vétérinaire

Les situations à risques peuvent être détectées par des examens complémentaires appropriés permettant d'anticiper l'apparition de l'AC [113].

1 Mesure de la pression artérielle

C'est une mesure peu invasive et peu coûteuse. Elle permet de mettre en évidence une éventuelle défaillance circulatoire. Une valeur inférieure à 60 mmHg signe un fort risque d'AC [136].

2 Oxymétrie de pouls

Rapide à mettre en place, cette technique permet d'observer la fréquence cardiaque ainsi que la saturation en oxygène du sang artériel. Cependant, de nombreux artefacts dû au positionnement du capteur en font un outil assez peu sensible pour le diagnostic précoce des AC.

3 Capnographie

La capnographie est l'une des mesures les plus fiables pour la détection de défaillance respiratoire. Elle constitue de plus un très bon indicateur pronostic de la réanimation puisqu'une valeur supérieure à 20/25 mmHg lors de la réanimation cardiopulmonaire est associée aux meilleurs taux de survie.

4 Électrocardiogramme (ECG)

Cet examen, peu coûteux et rapide à mettre en place, permet d'objectiver une situation à risque d'AC par la détection des arythmies cardiaques :

- Tachycardie ventriculaire

Elle provient de dépolarisations d'origine ectopique dans le myocarde ventriculaire ou le système de Purkinje. Elle peut évoluer vers la fibrillation ventriculaire. Différentes affections sont en cause : hypoxie, douleur, ischémie, infection, désordre électrolytique, traumatisme, pancréatite, dilatation gastrique, volvulus, affection cardiaque primaire, etc. [137] Elle se caractérise à l'ECG, comme sur la figure 5 suivante, par une fréquence cardiaque supérieure à 180 bpm associée à des QRS larges.

Figure 5 : Tracé ECG caractéristique d'une tachycardie ventriculaire chez le chien. (d'après [136]).



- 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 à l'ECG. Elle peut résulter d'une augmentation du tonus vagal, d'une hypothermie, d'une hyperkaliémie, d'une augmentation de pression intracrânienne ou de l'administration d'agents bradycardisants tels que les α 2-agonistes [137].

Les arythmies ne constituent pas les seules situations à risque d'AC. Chez l'Homme, mais aussi chez l'animal, il existe de nombreuses autres situations à risque où la détection très précoce, voire même le dépistage, à l'aide de l'ECG est souvent possible (arythmie d'origines génétiques, lésions d'infarctus du myocarde, etc.). Cette détection passe par une analyse plus fine, et détaillée des différents segments du tracé ECG que nous ne détaillerons pas ici.

3. Épidémiologie

a. Épidémiologie de l'AC chez les carnivores domestiques

En 1992, une étude menée par Wingfield et Van Pelt s'est intéressée aux caractéristiques épidémiologiques des ACR observés chez 200 chiens et 65 chats en milieu hospitalier [186]. Cette étude, l'une des rares concernant l'épidémiologie de l'arrêt cardiaque intra-hospitalier chez les carnivores domestiques, a permis de recenser les animaux en fonction de leur âge, leur sexe, leur race etc. Les auteurs y distinguent les arrêts purement respiratoires (avec conservation des battements cardiaques efficaces) de l'arrêt cardiorespiratoire.

Une partie des résultats de cette étude est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Age moyen des animaux ayant présenté un arrêt cardiaque ou respiratoire chez 200 chiens et 65 chats. D'après l'étude de Wingfield [186].

	Type d'arrêt	
	Arrêt respiratoire	Arrêt cardiaque
<i>Age des animaux (en mois)</i>		
Chiens	83±7	59±2
Chats	86±18	62±3

Les arrêts purement respiratoires sont ainsi fortement minoritaires par rapport aux arrêts cardiorespiratoires et les AC d'origine respiratoire concernent surtout des animaux âgés, du fait de nombreux facteurs favorisant apparaissant à partir de cette limite d'âge (tumeurs, désordres métaboliques, etc.) à l'origine d'une dysfonction respiratoire.

L'organisation actuelle des soins vétérinaires fait que l'essentiel des données sur les AC chez les carnivores domestiques ne prend en compte que le cadre hospitalier excluant ainsi les arrêts cardiaques extra-hospitaliers qui surviennent brutalement, chez les propriétaires. De ce fait, ils ne sont pratiquement jamais pris en charge voir même signalés aux vétérinaires traitants. Les statistiques ne considèrent alors que l'AC de type hospitalier. Cependant, compte-tenu du fait que les causes strictement cardiaques (notamment l'infarctus du myocarde) sont plus rares, il est probable que l'arrêt cardiaque extra-hospitalier soit, lui aussi, de moindre incidence.

La majeure partie des réanimations cardiopulmonaires entreprises en médecine vétérinaire concerne des arrêts cardiorespiratoires d'origine iatrogène, le plus souvent consécutifs à l'administration d'agents anesthésiques [113]. On estime l'incidence des arrêts cardiaques à environ 0,17% de l'ensemble des anesthésies. Dans ce cas précis, le taux de survie à la suite d'un arrêt cardiaque est d'approximativement de 6% [79]. L'anesthésie constitue cependant la situation à risque où le pronostic est le plus favorable. En effet, le taux global de décharge hospitalière des animaux victimes d'arrêt cardiaque est très bas, entre 2% et 6% suivant la nature de l'arrêt cardiaque [119].

b. Épidémiologie de l'AC chez l'Homme

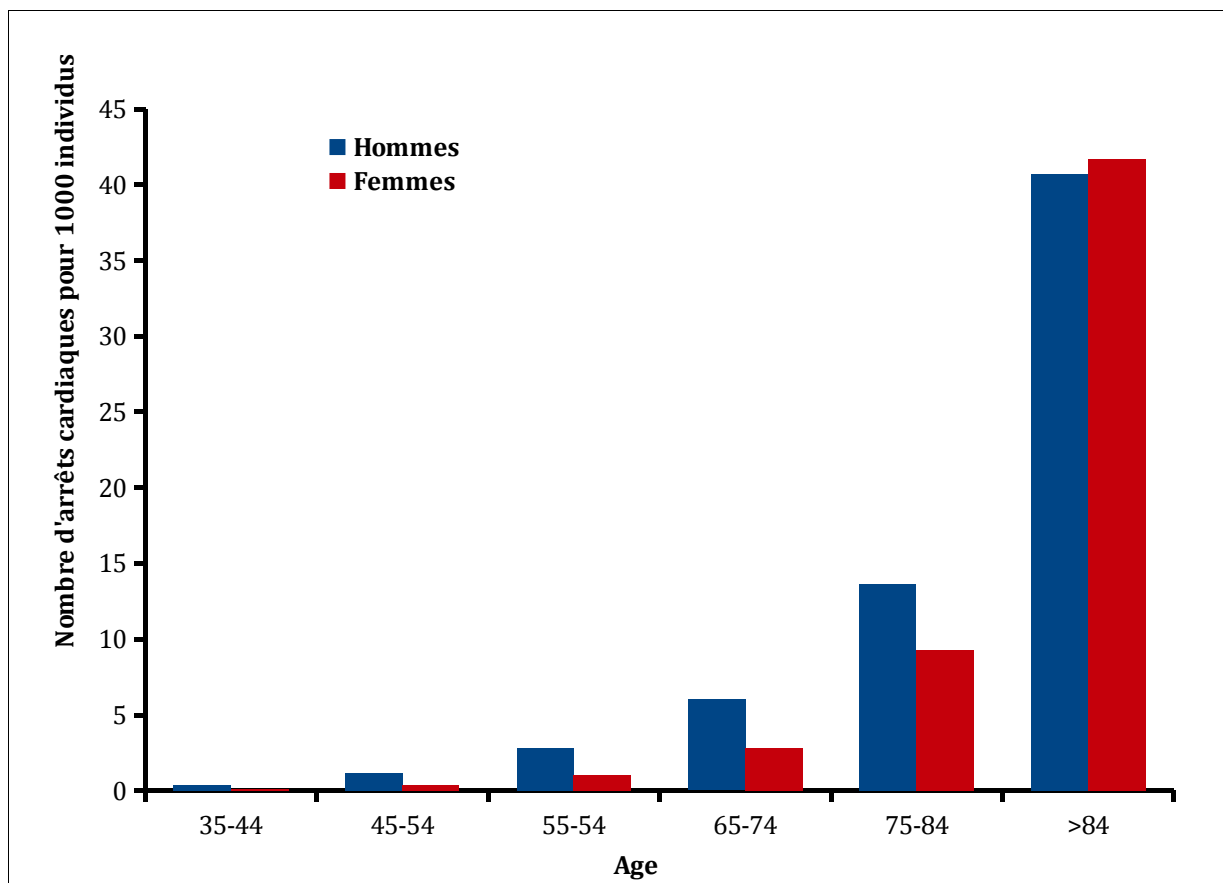
L'arrêt cardiaque constitue l'une des complications majeures de nombreuses affections cardiovasculaires et représente, dans de nombreux pays industrialisés, l'une des premières causes de mortalité. En Amérique du nord, on observe que l'incidence annuelle d'arrêts cardiorespiratoires extra-hospitaliers est d'environ 0,55 ‰ [174].

L'arrêt cardiaque extra-hospitalier représente 70% de l'ensemble des arrêts cardiaques. En conséquence, compte tenu du délai de réaction inévitable des secours et de la présence ou non de témoins, le pronostic d'un arrêt cardiaque extra-hospitalier est assez faible et le taux de survie varie de 2,5% à 12% suivant les études et les régions considérées [17 ; 50 ; 174].

L'incidence des arrêts cardiaques extra-hospitaliers survenant chez l'Homme en fonction des classes d'âge est illustré dans la figure 6 .

On note donc une augmentation des maladies cardiovasculaires suivant l'âge considéré quelque soit le sexe. Il semble cependant, au moins pour les tranches d'âge inférieures à 84 ans, que l'incidence chez les femmes soit moins élevée que chez les hommes.

Figure 6 : Répartition des arrêts cardiaques suivant les différentes tranches d'âge et le sexe (d'après [196]).



En conclusion, l'arrêt cardiaque peut avoir une origine cardiaque ou extra-cardiaque. Même si l'arrêt cardiaque, du fait de sa faible fréquence chez les carnivores domestiques, est assez peu étudié en médecine vétérinaire, il semble que, chez l'Homme, il soit dans la très large majeure partie des cas dû à une cause strictement cardiaque comme l'infarctus du myocarde. Chez les carnivores domestiques, la cause est souvent non cardiaque et principalement liée aux situations d'anesthésies générales et aux dépressions cardiorespiratoires associées. En médecine vétérinaire, les moyens d'anticiper sont apparition sont multiples et relativement simple à mettre en place. Cependant elle ne permettent qu'une détection tardive. L'arrêt cardiaque représente chez l'Homme un problème de santé publique majeure avec une incidence annuelle est d'environ 55 cas pour 10 000 en Amérique du Nord par exemple.

C. Prise en charge de l'arrêt cardiorespiratoire et réanimation cardiopulmonaire

L'arrêt cardiaque constitue une urgence absolue nécessitant la mise en œuvre sans délai des techniques de réanimation cardiopulmonaire, ainsi que l'intervention rapide de personnel médical dans le cadre extra-hospitalier.

1. Caractérisation de l'arrêt cardiaque

Avant d'envisager de débiter la réanimation cardiopulmonaire (RCP), il faut dans un premier temps diagnostiquer et caractériser l'arrêt cardiorespiratoire.

a. Signes cliniques

Le diagnostic de l'AC est simple, que ce soit chez l'homme ou chez les carnivores domestiques. Il implique à la fois des symptômes neurologiques, cardiaques et respiratoires [72].

1 Symptômes cardiaques

Il s'agit d'une absence de pouls palpable et de battements cardiaques audibles au stéthoscope. Cependant, ces symptômes ne sont pas spécifiques d'un véritable AC chez l'animal puisqu'en dessous d'une pression systolique de 40 mmHg, le pouls n'est pas détectable.

2 Symptômes respiratoires

Ils consistent en une absence de mouvements respiratoires ou d'une respiration anormale (respiration agonique ou « GASP ») associée à une cyanose des muqueuses.

Chez l'Homme, dans le cas de l'arrêt cardiaque extra-hospitalier, la description, par les témoins, d'une respiration anormale ou de l'absence d'une absence de mouvements respiratoires est l'élément clef de la suspicion par les équipes de régulation téléphonique des secours de la présence d'arrêt cardiaque. A l'inverse, la description d'une respiration normale permet d'exclure l'existence d'un AC [16 ; 18].

3 Symptômes neurologiques

Il s'agit d'une perte de conscience survenant quasiment immédiatement (chez l'animal dans les 10-15 premières secondes d'hypoxie cérébrale) après l'AC. Il s'ensuit une hypotonie généralisée ainsi qu'une mydriase bilatérale commençant après 20 secondes d'AC et atteignant son maximum après environ 45 secondes.

Chez l'Homme, l'une des premières manifestations de l'arrêt cardiaque peut se présenter sous la

forme de brèves crises convulsives généralisées [18].

b. Examens complémentaires

L'examen complémentaire de choix en situation d'AC, est l'ECG qui permet de distinguer les trois grands types d'anomalies rythmiques [113].

1 Asystolie

Il s'agit d'une arythmie correspondant à un tracé ECG plat ou avec une succession d'onde P seules (bloc atrio-ventriculaire de type 3). Le tracé ECG est illustré par la figure 7. A l'examen clinique, l'animal ne présente aucun pouls.

Il est nécessaire de confirmer l'asystolie sur plusieurs dérivations électrocardiographiques. En effet, la fibrillation ventriculaire peut, par exemple, apparaître sous la forme d'un tracé isoélectrique sur certaines dérivations [134].

L'asystolie représente environ 22% des arythmies rencontrées lors d'AC chez les carnivores domestiques. C'est l'anomalie rythmique la plus fréquente chez l'animal [42 ; 137].

Figure 7 : Tracé ECG d'asystolie (d'après [113]).

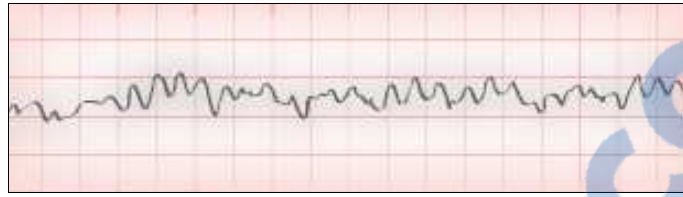


2 Fibrillation ventriculaire

Cette anomalie rythmique correspond à une 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). Le tracé ECG est illustré par la figure 8. A l'examen clinique, le pouls est absent. Les contractions cardiaques sont inefficaces et très rapides.

Cette anomalie de rythme est observée dans environ 20% des cas d'AC chez l'animal [42]. Chez l'Homme, c'est l'arythmie la plus fréquente lors d'AC extra-hospitalier [74 ; 165].

Figure 8 : Tracé ECG d'une fibrillation ventriculaire d'après [113]).



3 Dissociation électromécanique

C'est une anomalie au cours de laquelle, le tracé ECG peut prendre tous les aspects possibles, y compris un aspect normal mais en présence de battements cardiaques inefficaces comme illustré par la figure 9. Plusieurs causes doivent être envisagées, notamment l'hypovolémie, la tamponnade cardiaque ou des atteintes pulmonaires [165].

Figure 9 : Exemple d'un tracé ECG de chien présentant une dissociation électromécanique (d'après [113]).



2. Conduite à tenir lors d'arrêt cardiorespiratoire chez les carnivores domestiques

Lors d'arrêt cardiorespiratoire, l'hypoxie cérébrale et myocardique s'installe très rapidement. En effet, les premières lésions neurologiques irréversibles apparaissent en trois à quatre minutes [136]. La réanimation cardiopulmonaire (RCP) doit donc débuter le plus rapidement possible, dès la constatation des symptômes caractéristiques (perte de conscience, apnée, absence de pouls et de bruits cardiaques et mydriase bilatérale).

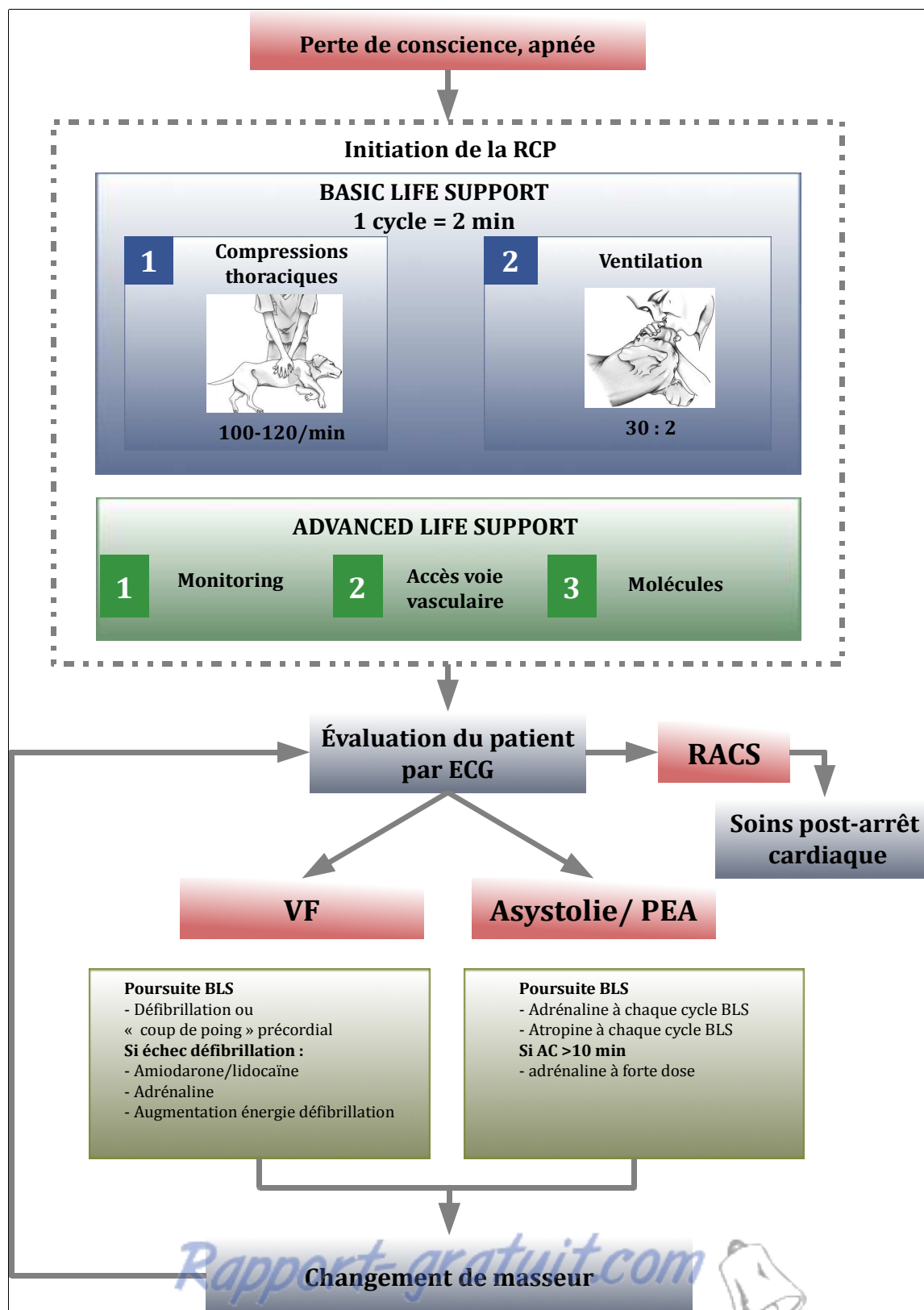
L'ensemble des techniques de la RCP a pour objectif de suppléer aux fonctions respiratoires et circulatoires défaillantes. De récentes revues de la bibliographie, tant dans le domaine vétérinaire que de la médecine humaine, ont abouti à la mise en place de *guidelines* pour la RCP en médecine vétérinaire [61].

Il existe un ancien acronyme, utilisé à vocation mnémotechnique, pour la description des

différentes étapes de la RCP. Il s'agit de : « ABCDEF ». A pour *Airway*, B pour *Breathing*, C pour *Circulatory*, D pour *Drugs*, E pour *Electrocardiography*, F pour *Fluids* [112]. Cependant, une nouvelle distinction est aujourd'hui faite entre trois différentes étapes de la RCP : le soutien basique des fonctions vitales (« *Basic Life Support* »), le soutien avancé des fonctions vitales (« *Advanced Life Support* ») et les soins post-arrêt cardiaques [61]. Le « *Basic Life Support* » (BLS) correspond à la reconnaissance précoce des symptômes de l'arrêt cardiaque et à l'ensemble des manœuvres destinées à maintenir une perfusion artificielle de l'ensemble des tissus. L'« *Advanced Life Support* » (ALS) correspond au monitoring, à l'obtention d'une voie veineuse et l'administration de molécules de soutien cardiovasculaire. Les soins post-arrêt cardiaque seront détaillés dans une partie ultérieure consacrée au syndrome post-arrêt cardiaque. L'algorithme général décrivant les différentes étapes de la RCP est illustré par la figure 10.

Figure 10 : Algorithme décisionnel des différentes séquences de la RCP. D'après [61]

RCP, réanimation cardio-pulmonaire ; VF, fibrillation ventriculaire ; RACS, retour à la circulation spontanée ; PEA, dissociation électro-mécanique ; RCP, réanimation cardio-pulmonaire.



a. Soutien basique des fonctions vitales (« *Basic Life Support* »)

1 Reconnaissance de l'arrêt cardiaque

La première étape du soutien basique des fonctions vitales lors de l'arrêt cardiaque implique la reconnaissance rapide des principaux symptômes de l'arrêt cardiaque (cf précédemment) [72]. Chez l'Homme, la réalisation d'une réanimation cardiopulmonaires sur des patients ne présentant pas d'arrêt cardiaque est rarissime (<2%) [69]. Au regard du caractère bénin des dommages infligés par un massage cardiaque dans ce cas, la balance bénéfice/risque penche alors en faveur d'une réanimation cardio-pulmonaire dès l'apparition d'un des symptômes suggestifs, même si l'AC n'est pas confirmé [61].

2 Généralités sur les compression thoraciques

Les compressions thoraciques (massage cardiaque) doivent être initiées le plus rapidement possible après la détection de l'arrêt cardiaque.

Il existe deux types de massage cardiaque. Le massage cardiaque externe et le massage cardiaque interne, bien que ce dernier ne soit que rarement utilisé dans le contexte de l'urgence [112]. Dans les deux cas, le principe général est de pallier la déficience circulatoire aiguë par l'intermédiaire de compressions et décompressions, afin de déplacer le sang au sein de l'organisme. Le but est de maximiser le plus longtemps possible la perfusion du tissu cérébral et du myocarde. Des études ont montré que le retour à la circulation spontané est corrélé à la pression de perfusion coronarienne obtenue lors de la RCP [137].

Deux types de mécanismes peuvent être mis en jeu lors du massage cardiaque externe, suivant la taille de l'animal [61 ; 112 ; 115 ; 136] :

- Pompe cardiaque

C'est le mécanisme intervenant au cours d'une RCP chez des animaux de petite taille. Le massage cardiaque entraîne une compression du cœur entre les deux volets costaux, reproduisant les mouvements de systole et de diastole. Le sang se déplace et perfuse les organes périphériques selon des modalités similaires à celle d'un cœur normal. Dans cette situation, les valves atrio-ventriculaires sont alternativement ouvertes et fermées durant le massage cardiaque et permettent une circulation selon le sens normal du sang. Ce mécanisme peut être à l'origine d'une moindre efficacité du massage cardiaque en cas de réanimation sur un animal présentant une insuffisance valvulaire sévère.

- Pompe thoracique

Lors d'un massage cardiaque chez des animaux de taille plus importante, le volume thoracique et la morphologie ne permettent pas d'exercer une pression directement sur le cœur. Cela est en partie dû à la laxité du tissu médiastinal chez le chien qui empêche l'immobilisation du cœur lors de la compression [144]. Le mécanisme mis en jeu implique alors l'ensemble du thorax.

Dans cette situation, la cage thoracique fonctionne comme une pompe de grande taille. Sa compression chasse le sang hors du thorax vers la circulation périphérique et les gros vaisseaux et le cœur se remplissent alors passivement, au cours de la décompression. Le cœur ne joue par conséquent qu'un rôle de conduction passif du flux. Au cours des alternances entre compression et décompression du thorax, les valves atrio-ventriculaires, et notamment la valve mitrale restent ouvertes. La direction du flux sanguin est alors assurée principalement par les valvules veineuses.

Il semble que chez l'homme, compte-tenu de la forme de la cage thoracique et de la façon dont le cœur est comprimé entre le sternum et la colonne vertébrale, le modèle de la pompe thoracique soit le plus représentatif des flux sanguins lors de réanimation cardiopulmonaire [144].

3 Mise en œuvre du massage cardiaque externe

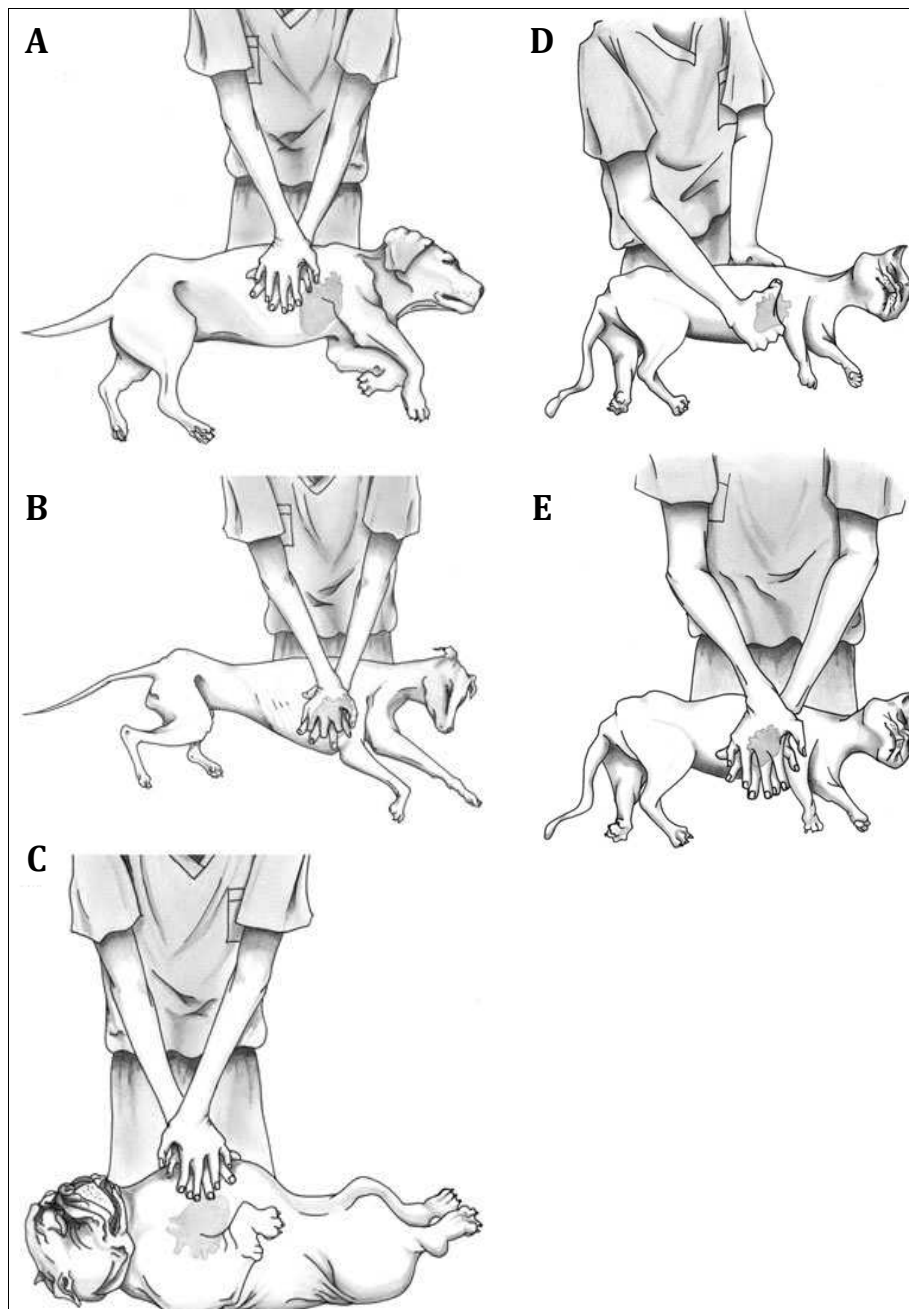
Lors d'arrêt cardiaque, le massage cardiaque externe est le traitement de première intention.

Il doit être débuté le plus rapidement possible [150]. D'une manière générale, il est conseillé de limiter au maximum les interruptions du massage cardiaque et de les limiter à un maximum de 10 secondes [137].

Le massage cardiaque se réalise généralement sur un animal en décubitus latéral. La compression peut être réalisée sur chacun des deux côtés de l'animal. Cependant, le décubitus latéral gauche est souvent préféré [112]. Le placement des mains dépend en grande partie de la forme du thorax et du format de l'animal. Pour des chiens de taille moyenne à grande, c'est le modèle de pompe thoracique qui est privilégié. Le réanimateur place donc ses mains, l'une sur l'autre, au niveau de la partie la plus large du thorax. Les bras sont tendus et verticaux (le manipulateur est donc placé en surplomb par rapport à l'animal). Pour les animaux de plus petite taille, les mains sont placées en regard de l'apex du cœur, entre le quatrième et le sixième espace intercostal de manière à privilégier le modèle de la pompe cardiaque [137]. Pour les chiens bracycéphales, il est possible d'envisager un modèle de pompe cardiaque en plaçant l'animal en décubitus dorsal, les mains appuyant sur le sternum, en regard du cœur. Pour les animaux de petite taille, le massage cardiaque peut être effectué entre le pouce et les autres doigts d'une main enserrant le thorax [136]. Les différentes techniques de massage cardiaque sont illustrées par la figure 11.

Figure 11 : Représentation des différentes positions à adopter suivant la taille de l'animal (d'après [61]).

A, placement des mains pour un massage thoracique sur animal de grande taille, B, massage cardiaque sur animal de taille moyenne, C, Massage cardiaque chez un brachycéphale, D, massage cardiaque sur un animal de petite taille, E, massage cardiaque sur un chat.



Le fréquence du massage doit être comprise entre 80 et 100 battements par minute (bpm) avec une

augmentation pour les animaux les plus petits (jusqu'à 120 bpm pour les petits chiens et chats). Le ratio compressions/relaxations doit être égal à 1:1 afin de permettre un bon remplissage « diastolique » du cœur et une perfusion myocardique efficace. Dans la mesure du possible, il convient que les différents manipulateurs se relayent fréquemment, toutes les 2 minutes environ, de manière à limiter la fatigue et à assurer une bonne efficacité du massage [61 ; 112 ; 137]. Ces 2 minutes représentent par ailleurs la longueur d'un cycle de BLS. A la fin de ce cycle, le masseur est remplacé et les fonctions vitales de l'animal sont réévalués.

Afin d'assurer une pression efficace suffisante dans le réseau vasculaire, les compressions doivent avoir une amplitude d'environ un tiers de la largeur totale du thorax [160]. Dans ces conditions, la réanimation permet d'assurer un débit cardiaque compris entre 10% et 40% de sa valeur normale [80 ; 136].

L'efficacité du massage cardiaque doit être constamment surveillée, par l'intermédiaire de la recherche de pouls fémoral, du capnographe, de l'évaluation de la couleur des muqueuses, du temps de recoloration capillaire, de la pression artérielle, etc. [136]. Un massage cardiaque efficace se traduira par l'apparition d'un pouls fémoral palpable, d'une recoloration franche des muqueuses, d'une diminution du diamètre pupillaire et d'une augmentation des valeurs de plateau du capnographe [134].

4 Amélioration de l'efficacité du massage cardiaque externe

A partir de données obtenues en médecine humaine, il existe quelques procédés susceptibles d'améliorer l'efficacité du massage cardiaque. Ces procédés ne font cependant pas parti des recommandations en médecine vétérinaire.

- Compressions abdominales

Il est possible de réaliser des compressions abdominales lors de la réalisation du massage cardiaque à chaque période de diastole. Cette technique a pour effet d'augmenter la pression au sein des veines abdominales au moment où la pression de veines thoraciques est la plus faible. L'ensemble de l'abdomen contient, en fin de systole, environ 25% du volume total de l'organisme [189]. La compression abdominale a alors comme conséquence une augmentation du retour veineux et une meilleure perfusion myocardique grâce à l'augmentation du remplissage « diastolique ». Cette méthode n'apparaît cependant pas dans les recommandations de 2010 de l'*American Heart Association* pour la RCP chez l'Homme. En effet, la compression abdominale représente des risques de graves lésions viscérales et les études ne montrent pas que cette méthode soit réellement corrélée à une amélioration du taux de survie [189].

Les recommandations concernant les carnivores domestiques montrent que l'utilisation de compressions abdominales peut être bénéfique à condition qu'elles soient réalisées par un personnel entraîné de manière à minimiser les risques [61].

- Bandage compressif

Une alternative aux compressions abdominales en diastole peut être réalisé en effectuant un bandage compressif abdomino-pelvien. Ce dispositif a pour effet de diminuer le volume circulant en empêchant le sang de gagner les membres inférieurs. Ce bandage permet une meilleure distribution du sang aux organes les plus sensibles à l'ischémie (cœur et cerveau) [134]. Cependant, pour une bonne efficacité, il est nécessaire que l'animal soit de taille suffisamment petite pour que le bandage soit réalisé rapidement et que la force de compression nécessaire ne soit pas trop importante. Ce type de bandage empêche par ailleurs l'accès au pouls fémoral qui est un élément essentiel pour juger de la réussite du massage cardiaque.

- Dispositif respiratoire muni d'une valve

Il est possible d'adjoindre à la sonde endotrachéale, une valve qui limite l'entrée d'air dans les poumons entre chaque compression de la cage thoracique. Cela a pour effet d'augmenter la dépression thoracique et donc d'améliorer le retour veineux au cours des « diastoles » [136]. A l'heure actuelle, ce dispositif reste inexistant en médecine vétérinaire et assez peu usité chez l'Homme.

- Compression/décompression active

Dans cette situation, le massage cardiaque est réalisé avec une ceinture thoracique qui induit une décompression active de la cage thoracique augmentant ainsi le retour veineux. Cependant, les résultats sont pour le moment assez inconstant sur la pertinence de cette démarche [137].

5 Complications et contre-indications du massage cardiaque externe

Les principales complications du massage cardiaque externe sont liées à un mauvais positionnement des mains ou à une force trop important appliquée sur le thorax [160] :

- Fracture des côtes,
- Hémothorax ou pneumothorax,
- Contusions pulmonaires (surtout chez le chat, en raison de la grande déformabilité du thorax),

- Lésions hépatiques,
- Désinsertion de la veine cave caudale.

Les contre-indications au massage cardiaque externe sont toutes les situations où l'efficacité du massage serait altérée par la présence de lésions thoraciques limitant l'effet de pompe cardiaque ou thoracique. Ces contre-indications au massage cardiaque externe sont en réalité des indications au massage cardiaque interne (*cf. infra*).

6 Massage cardiaque interne

Le massage cardiaque interne présente une plus grande efficacité par rapport au massage cardiaque externe mais sa mise en œuvre est très invasive [134]. Ses indications sont notamment les traumatismes du thorax comme les plaies thoraciques perforantes, les fractures costales ou les hernies diaphragmatiques qui limitent l'efficacité d'un massage cardiaque externe [137 ; 160].

Le fait que l'animal soit de grande taille (chiens de plus de 20kg) avec un thorax large et profond est aussi un facteur supplémentaire en faveur de l'intérêt du massage cardiaque interne.

La mise en œuvre du massage cardiaque interne consiste à pratiquer une incision latérale gauche de la peau et des muscles intercostaux sur le 5^{ème} espace intercostal (repérable par l'intersection de la pointe du coude et de la jonction chondrocostale). Il faut ensuite perforer la plèvre avec les doigts et élargir la plaie à l'aide de ciseaux ou d'écarteurs, en prenant garde de ne pas léser l'artère thoracique interne située 2 à 3 cm latéralement au sternum.

L'ouverture du péricarde permet d'améliorer l'efficacité du massage cardiaque interne. Elle se réalise au niveau de l'apex du cœur. Il faut ensuite élargir l'incision en direction de la base du cœur en préservant le nerf phrénique.

Le massage proprement dit commence en comprimant le cœur doucement de l'apex vers la base avec une fréquence d'environ 100 compressions par minute. Cette technique permet, lorsqu'elle est réalisée dans de bonnes conditions, d'assurer 70% à 80% du débit cardiaque normal tout en visualisant le cœur [134].

Le massage cardiaque interne peut être associé à une occlusion par pose de clamp sur l'aorte descendante. Cette technique permet d'augmenter la perfusion cérébrale et myocardique. Le clamp doit être laissé en place au maximum 5 minutes et son retrait doit être très progressif (d'une durée minimum de 10 minutes) [160].

Une fois la RCP terminée, la fermeture thoracique est effectuée en association avec la pose d'un drain thoracique, la réalisation d'un bloc anesthésique intercostal (pour limiter l'hypoventilation antalgique) et d'une antibiothérapie à large spectre (céphalexine) pendant au moins 5 jours [160]

Les complications du massage cardiaque interne sont liées au caractère invasif de l'intervention (risques de lésions iatrogènes, d'infections, etc.), ainsi qu'à l'arrêt de toute autre manœuvre de réanimation au cours de la thoracotomie.

7 Ventilation

De nombreux arrêts cardiaques ont une origine purement respiratoire et sont induits par un arrêt respiratoire ou une sévère hypoxémie. Il est nécessaire de s'assurer de la perméabilité des voies aériennes afin de pouvoir limiter l'hypoxie et d'entamer la ventilation proprement dite [112].

Dans le cas d'obstruction avérée par un corps étranger profond, les voies respiratoires peuvent être libérées par la manœuvre de Heimlich réalisée en appliquant une compression rapide à l'aide des bras en arrière de l'arc costal, le manipulateur se tenant derrière l'animal.

D'après les dernières recommandations de l'*American Heart Association* de 2010 chez l'Homme, il apparaît que la priorité de la BLS n'est pas la ventilation mais plutôt le massage cardiaque. Il a en effet été montré que la stratégie consistant à débiter la RCP par des insufflations isolées n'améliore pas significativement le taux de la survie consécutive à la RCP. Il est ainsi à présent recommandé de débiter la RCP par le massage cardiaque proprement dit, de manière à ne pas retarder le massage cardiaque en réalisant les insufflations [18]. Cependant, ces données ont été obtenus par des études cliniques chez l'Homme adulte. Dans le cadre de la médecine vétérinaire, le contexte clinique semble plus proche de la médecine humaine pédiatrique par la cause des arrêts (essentiellement respiratoires) et par le contexte médical (arrêt cardiaque intra-hospitalier). Les recommandations en matière de gestion de l'arrêt cardiaque pédiatrique chez l'Homme semblent, à l'inverse de chez l'adulte, préconiser une ventilation artificielle très précoce. C'est la raison pour laquelle la ventilation précoce chez les carnivores domestiques est considéré comme une étape fondamentale lors de RCP [61].

Figure 12 : Illustration de la réalisation pratique du "bouche-à-truffe", d'après [61].



La ventilation est mise en place après l'intubation de l'animal. Dans le cas où cette dernière est impossible, la ventilation doit être réalisée selon la méthode du « bouche-à-truffe ». Peu d'études ont évalué l'efficacité de cette méthode et les recommandations reposent surtout une approche empirique de ce type de ventilation. Il apparaît cependant, au regard des données cliniques humaines qu'un ratio de 30 compressions thoraciques pour 2 insufflations nasales représente un rythme optimal. La réalisation pratique du « bouche-à-truffe » est présentée dans la figure 12.

Lorsqu'elle est possible, l'intubation doit être réalisée le plus rapidement possible, avec une sonde de diamètre adapté, à l'aide d'un laryngoscope et de l'administration de xylocaïne en spray ou en gel au préalable. Cela a pour effet de limiter le risque de stimulation vagale pendant l'arrêt cardiorespiratoire [137]. Si l'intubation classique est trop difficile à réaliser, une intubation nasale ou même une trachéotomie d'urgence peuvent être pratiquées. Idéalement, la mise en place de l'intubation endotrachéale doit être accomplie en moins de 15 secondes [134]. La ventilation consiste en une assistance respiratoire en pression positive à l'aide d'un circuit d'anesthésie ou d'un Ambubag® (présenté sur la figure 13) relié à une source d'oxygène.

Figure 13 : Photographie d'un Ambu-bag® utilisé pour la ventilation artificielle.



La ventilation commence aussitôt les voies respiratoires dégagées et la sonde connectée au circuit ou au ballon de ventilation. Chez l'animal, il est souvent conseillé de débiter la RCP par deux insufflations d'environ 1 à 2 secondes chacune avec un taux de 100% d'oxygène. A l'issue de ces premières ventilations, si l'animal reprend une respiration spontanée, la réanimation est interrompue [137].

Dans le cas où l'animal ne reprend pas une respiration spontanée après les premières insufflations, la ventilation doit être poursuivie au rythme de 20-30 mouvements par minute (mpm), à une pression inférieure à 20 cmH₂O [80 ; 137]. Le ratio inspiration/expiration doit être compris entre 50:50 et 30:70, le temps inspiratoire doit être d'environ 1 seconde et le volume tidal d'environ 10 ml/kg [80 ; 112 ; 136]. L'amplitude des mouvements respiratoires doit être suffisante pour entraîner une élévation visible de la poitrine à la fin de chaque inspiration [18].

b. Soutien avancé des fonctions vitales (« *Advanced Life Support* »)

LALS correspond à l'ensemble des étapes de la réanimation une fois que les compressions thoraciques et la ventilation ont été mises en place. Il comprend notamment l'administration de molécules.

Les différentes molécules pouvant être utilisées dans le cadre de la réanimation cardiopulmonaire ont pour fonction d'améliorer l'efficacité du massage cardiaque et de traiter l'arythmie détectée au cours de l'arrêt cardiaque. Il est donc important d'avoir, au préalable réalisé l'examen électrocardiographique [136].

1 Voies d'administration

L'administration d'agents pharmacologiques au cours de la RCP se fait préférentiellement par voie intraveineuse. Le cathéter peut être placé dans la veine jugulaire ou dans les veines céphalique ou saphène .

En cas d'impossibilité de poser de cathéter intraveineux, il est recommandé de privilégier d'autres voies comme la voie intratrachéale ou le cathétérisme intraosseux.

L'administration de principes actifs par voie intra-trachéale se fait à l'aide d'une sonde urinaire stérile glissée dans la sonde endotrachéale, jusqu'à la carène bronchique. Les substances sont administrées à une dose 2 à 2,5 fois plus élevée que pour la voie intraveineuse, après dilution dans 5 à 10 mL d'une solution de NaCl (0,9%) stérile. L'administration doit être suivie par deux insufflations successives [136]. Au sein des recommandations de l'*American Heart Association*, cette voie d'administration n'est plus conseillée chez l'Homme, en raison du fait que les données pharmacocinétiques concernant les principes actifs utilisés sont non prédictibles [156].

Le cathétérisme intraosseux constitue lui aussi une bonne alternative à la voie veineuse. Le cathéter étant placé dans la crête tibiale, la fosse du grand trochanter fémoral ou dans l'humérus proximal. Cette voie est à réserver aux petits chiens et aux chats [115].

2 Vasopresseurs et vagolytiques

Lors des premiers temps de la RCP, l'objectif majeur est de soutenir, par l'administration de principes actifs, l'action du massage cardiaque. Compte tenu du faible débit cardiaque entretenu par le massage, une forte résistance périphérique est nécessaire pour fournir une pression de perfusion coronaire et cérébrale satisfaisante.

L'adrénaline est utilisée à la dose de 0,01 à 0,02 mg/kg par voie intraveineuse (IV), avec une répétition de l'administration à chaque cycle de BLS (environ 2 minutes), en cas d'absence d'effet. L'adrénaline est une molécule agoniste des récepteurs α et β . Dans le cas précis de l'asystolie, l'effet recherché est la vasoconstriction périphérique liée à l'effet α_1 . Cela augmente la redistribution du sang vers le cerveau et le myocarde et améliore l'efficacité du massage cardiaque en augmentant la pression de perfusion coronaire. En cas d'arrêt cardiaque prolongé au delà de 10 minutes, il peut être possible d'administrer de l'adrénaline à la forte dose de 0,1 mg/kg I.V. L'usage de forte doses d'adrénaline a cependant montré un effet proarythmique après le retour à la circulation spontanée, avec une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde [61].

L'atropine peut être administrée en tout début de réanimation à la dose de 0,04 mg/kg. L'effet recherché pour cette molécule est l'effet parasympatholytique, qui est à l'origine d'une suppression du tonus vagal [61].

La vasopressine peut aussi être utilisée lors d'asystolie. Cependant, cette molécule n'est pas

disponible pour un usage vétérinaire en France.

3 Défibrillation

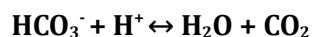
En cas de fibrillation ventriculaire, il est nécessaire d'utiliser un défibrillateur ayant pour fonction de dépolariser simultanément tous les cardiomyocytes et de stopper l'activité électrique anarchique du cœur. Le défibrillateur est appliqué en regard du cœur et un choc électrique est administré, à raison de 2 à 5 j/kg [136]. Le retour à un rythme sinusal normal doit alors s'observer dans les 5 secondes après la défibrillation. En cas de non effet, le choc peut être réitéré toutes les deux minutes [137]. Si la fibrillation se poursuit, les défibrillations doivent être associées à l'administration d'agents pharmacologiques. L'adrénaline peut être administrée toutes les 3 à 5 minutes après le premier choc et au-delà de 3 tentatives de défibrillations, il est conseillé d'y adjoindre un antiarythmique comme l'amiodarone. La lidocaïne doit être utilisée avec précaution du fait de sa capacité à augmenter le seuil de défibrillation.

Dans le cas où aucun défibrillateur ne serait disponible, il est possible d'effectuer une manœuvre de « coup de poing précordial » qui consiste à administrer un choc mécanique en regard du cœur. Cette procédure est d'une efficacité très limitée et les risques de dommages sévère sont importants[61].

4 Autres molécules

D'autres molécules peuvent être utilisées lors de la réanimation cardiopulmonaire [112 ; 136 ; 137] :

- **Calcium** : le calcium est utilisé principalement pour son effet inotrope positif. Cependant, l'efficacité réelle de l'administration de cette molécule n'a pas été prouvé [83]. L'utilisation est donc réservée aux quelques cas particuliers que sont l'hypocalcémie ou l'hyperkaliémie.
- **Bicarbonate de sodium** : Son usage est réservé aux acidoses sévères (pH<7,1) uniquement. En effet, les bicarbonates interviennent dans la réaction suivante :



L'apport de bicarbonates entraîne un déplacement de l'équilibre dans le sens de la production de dioxyde de carbone et provoque ainsi une hypercapnie potentiellement délétère dans le cadre de l'ACR. Par ailleurs, les bicarbonates peuvent inactiver les catécholamines dont l'effet est recherché au cours de la RCP [145]. L'administration de bicarbonates de sodium doit donc intervenir en

dernier recours et s'accompagner d'une augmentation de la fréquence de ventilation.

- **Sulfate de Magnésium** : Le sulfate de magnésium peut exercer un effet antiarythmique intéressant dans le cadre d'arythmies ventriculaires réfractaires à la défibrillation et au traitement par les antiarythmiques classiques (lidocaïne, amiodarone, etc).

5 Monitoring

D'une manière générale, le suivi de l'efficacité de la réanimation se réalise à l'aide des mesures classiques utilisées lors d'anesthésie : l'électrocardiogramme, l'oxymétrie de pouls et la capnographie.

Comme vu précédemment, l'électrocardiogramme est nécessaire pour le monitoring de la RCP et permet de déterminer le type d'arrêt cardiorespiratoire ainsi que la conduite à tenir pour la réanimation cardiopulmonaire.

Les mesures électrocardiographiques peuvent aussi s'accompagner de la mise en place d'une mesure d'oxymétrie de pouls et d'un capnomètre.

D'autres mesures, plus complexes à réaliser en situation d'urgence et difficilement disponibles pour le vétérinaire praticien peuvent aussi être effectuées. Il s'agit de la mesure du débit de perfusion cérébrale par l'intermédiaire d'une sonde Doppler cornéenne ou de la mesure des gaz du sang [137].

6 Administration de fluides (F)

Depuis 2005, les recommandations en matière de fluidothérapie lors de la RCP ont été modifiées. Alors qu'il était précédemment conseillé de réaliser une fluidothérapie agressive au volume de 90 ml/kg chez le chien et 45 ml/kg chez le chat, ces recommandations sont aujourd'hui revues à la baisse, du fait du risque que présente cette méthode. En effet, cela peut augmenter la pression dans l'atrium droite réduisant secondairement la pression coronarienne. Le risque d'œdème du poumon est, lui aussi, un frein à l'utilisation de fluides à doses aussi importantes [63 ; 137].

En conclusion, les recommandations en matière de fluidothérapie sont de ne fournir ce traitement qu'aux patient hypovolémiques [61]. Chez ces patients, la fluidothérapie est administrée à raison de 20 ml/kg chez le chien et 10 ml/kg chez le chat sous forme de bolus intraveineux de NaCl (0,9%). Il est aussi possible d'utiliser des colloïdes, notamment du Hydro-Ethyl-Amidons (HEA), à la dose de 20 mL/kg/jour pour les chiens et 5–10 mL/kg/jour pour les chats.

3. Pronostic de la réanimation cardiopulmonaire

Lorsque les différentes étapes de la RCP décrites précédemment sont réalisées rapidement et par une équipe entraînée, le taux de retour à la circulation spontanée peut atteindre les 50% [79].

Une étude rétrospective sur 204 cas d'arrêt cardiaque chez les carnivores domestiques a été publiée en 2009. Elle présente les taux de réussite de la RCP et de survie des différents animaux, en distinguant les chats des chiens [79]. Quelques données de cette étude sont présentées dans le tableau 3 où les taux de survie correspondent à des animaux vivants à la fin du séjour hospitalier.

Tableau 3 : Tableau présentant les pourcentage de réussite des réanimations et la survie chez 204 chiens et chats .

D'après[79].

RCP, réanimation cardiopulmonaire ; AC, arrêt cardiaque

	Nombre d'AC	RCP réussies	Survivants
Chiens	161	56 (35%)	9 (6%)
Chats	43	19 (44%)	3 (7%)
Total	204	75 (37%)	12 (6%)

Les valeurs présentées dans ce tableau montrent que le taux de survie consécutif à un arrêt cardiorespiratoire chez les carnivores domestiques est très faible. Cela reste comparable aux valeurs fournies par d'autres études [186]. Les causes de la mort après réussite de la réanimation cardiopulmonaire était, d'après les auteurs, liée à deux causes principales : une récurrence d'arrêt cardiaque survenant dans les quelques minutes après le RACS, ou l'euthanasie décidée par les propriétaires. Il est en effet à noter que dans de multiples cas d'arrêts cardiaques une maladie chronique sous-jacente est présente. Cette affection conditionne le pronostic, le risque de récurrence et influe sur la décision d'euthanasie par les propriétaires. C'est aussi la raison pour laquelle les arrêts cardiaques présentés précédemment ont lieu en milieu hospitalier où la prise en charge est la plus rapide.

En terme de réussite de la réanimation cardiopulmonaire, cette étude a néanmoins permis de montrer qu'il était possible d'obtenir un pourcentage de retour à la circulation spontanée assez élevé, à l'instar de ce qui a été observé dans d'autres études chez les carnivores domestiques. A titre indicatif, les valeurs de réussite de la réanimation cardiopulmonaire en milieu hospitalier en médecine humaine sont d'environ 50% [79 ; 152].

Finalement, bien que les taux de réanimation avec succès soient relativement proches des valeurs obtenues chez l'Homme [79 ; 186], le taux de décharge hospitalière est inférieur à 6% chez les carnivores domestiques alors qu'il peut atteindre 20% chez l'Homme dans certaines études [26].

Il apparaît donc que la réanimation cardiopulmonaire ne suffit pas, à elle seule à assurer un bon taux de survie au long terme. En effet, l'essentiel des animaux réanimés avec succès meurent dans les quelques jours suivant la réanimation d'une dysfonction neurologique et cardiaque nommés « syndrome post-arrêt cardiaque ». Ce syndrome post-arrêt cardiaque constitue la première cause de mortalité chez les patients réanimés après un arrêt cardiaque.

4. Effets de la réanimation cardiopulmonaire

a. Effet du massage

Au cours de la réanimation cardiopulmonaire en mode « pompe thoracique », les pressions sont sensiblement égales au sein du thorax et le gradient de pression entre l'aorte et l'atrium droit est très faible. Cela implique donc une pression de perfusion coronaire réduite. On observe même que, au cours de la compression thoracique, le flux coronaire est rétrograde et redevient antérograde lors de la décompression. Cela est un argument pour une bonne décompression thoracique entre chaque pression, de manière à assurer une perfusion myocardique maximale [33]. Ainsi, alors que le débit cardiaque représente entre 25 et 40 % de sa valeur normale lors de la réanimation cardiopulmonaire, le débit coronaire est quant à lui réduit entre 5% et 15% de sa valeur physiologique [154].

Le faible débit coronaire est à l'origine d'un maintien de l'hypoxie myocardique au cours de la RCP. Cependant, la quantité de dioxygène apportée par ce faible débit peu suffire à engendrer des lésions de reperfusion. Les ERO sont générées en grande quantité causant alors des dommages cellulaires importants tout en exacerbant la surcharge calcique.

La faible quantité de dioxygène apportée par les artères coronaires ne suffit pas à renouveler le stock d'ATP. Cette insuffisance énergétique, en association avec la surcharge calcique, entraîne une activation non contrôlée de la contraction cellulaire. Ce phénomène est décrit par le terme de contraction ischémique [12]. Cette contraction semble intervenir pour des concentrations d'ATP inférieures à 10% de la valeur normale et se caractérise par un épaissement de la paroi ventriculaire avec une réduction du volume interne du ventricule gauche.

La contraction ischémique engendre une baisse de la compliance ventriculaire et la diminution du débit cardiaque, compromettant la réussite de la réanimation cardiopulmonaire [179].

Ce phénomène cause un œdème du myocarde à l'origine d'une certaine rigidité musculaire. Cet œdème est lui-même aggravé par les dommages causés par les ERO aux cellules endothéliales. La contraction et l'œdème myocardique créent une compression des capillaires sanguins du myocarde et

limitent ainsi la perfusion au sein de ce tissu [33].

b. Effet des catécholamines

Même si les effets immédiats de l'administration de catécholamines (augmentation de la contractilité et de la pression de perfusion coronaire) sont bénéfiques, la stimulation des récepteurs β a aussi des effets plutôt délétères sur le cœur. Ces effets sont une diminution du temps de relaxation ventriculaire et une augmentation de la quantité d'énergie consommée après la reprise d'une activité cardiaque [33]. Les catécholamines peuvent aussi entraîner une diminution de la perfusion myocardique par vasoconstriction capillaire, par dominance du tonus α [33]. L'adrénaline et la noradrénaline ont aussi un effet plus central sur la circulation. On peut observer une hypertension pulmonaire entraînant une élévation de la pression ventriculaire droite, elle-même à l'origine d'une augmentation de la pression veineuse centrale. Enfin, les catécholamines sont à l'origine d'une activation des plaquettes et d'un état « pro-thrombotique » aggravant les différentes lésions d'ischémie.

c. Effet des autres procédures

Un autre aspect potentiellement délétère de la réanimation cardiopulmonaire provient de l'utilisation du défibrillateur. En effet, les chocs électriques administrés à l'organisme lors de la RCP entraînent des dommages de gravité proportionnelle à la quantité d'énergie émise par l'appareil. Cela est d'autant plus vrai que l'utilisation de la défibrillation est tardive, c'est à dire sur un cœur en situation d'ischémie et/ou d'acidose sévère. L'action de l'arc électrique traversant le cœur cause une élévation importante de la température du myocarde à l'origine d'un découplage de l'excitation et de la contraction et de la production d'ERO [54].

En conclusion, la prise en charge de l'arrêt cardiaque est complexe. Elle fait intervenir une série de procédures standardisées adaptées. Cela nécessite une adaptation des méthodes employées et de la démarche au cas par cas. De la mise en place du massage cardiaque à la gestion de la récurrence éventuelle, la prise en charge de l'arrêt cardiaque nécessite un personnel nombreux, compétent et entraîné. Cela doit aussi s'accompagner d'une prise en charge sur le long terme, notamment dans la gestion du syndrome post-arrêt cardiaque.

Rapport-Gratuit.com

**LE SYNDROME
POST-ARRÊT CARDIAQUE**

A. Définition et importance

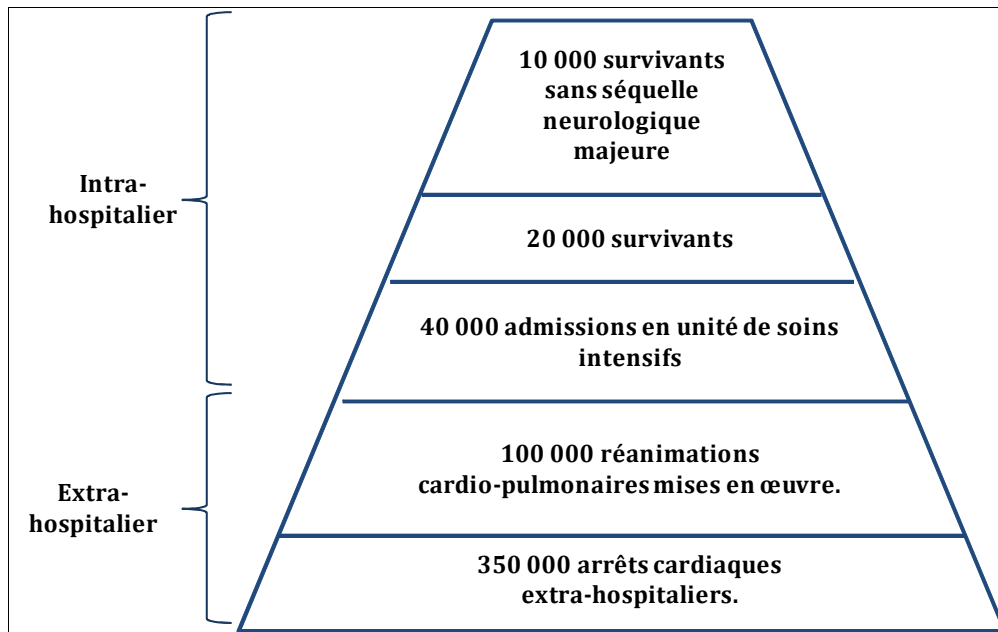
A notre connaissance, les données de la littérature sur le syndrome post-arrêt cardiaque en médecine vétérinaire sont très pauvres, voire inexistantes. Cela s'explique par le fait que les arrêts cardiaques sont assez rarement pris en charge d'une manière adaptée. Dans ce chapitre, nous n'envisagerons donc la description de ce syndrome que dans le cadre de la médecine humaine ou, chez l'animal, dans des modèles expérimentaux.

Le retour à une activité circulatoire spontanée (RACS) s'accompagne souvent d'un processus pathologique spécifique. Au début des années 1970, Vladimir Negovsky a décrit ce tableau clinique particulier associant des symptômes généraux comme une hypotension, une hyperthermie, une défaillance multiviscérale et des symptômes neurologiques souvent irréversibles pouvant conduire à la mort [125]. Cet ensemble de symptômes, originellement nommé « maladie post-réanimation » ou « *post-resuscitation disease* » est aujourd'hui plus connu sous le nom de « syndrome post-arrêt cardiaque » [129].

L'importance du syndrome post-arrêt cardiaque, en terme de pronostic et de mortalité, est majeure. On considère que 50 % des personnes réanimés après un arrêt cardiaque extra-hospitalier font l'objet, entre autres atteintes, de séquelles neurologiques tardives et irréversibles [4].

La Figure 14 illustre le nombre de survivants à chaque étape de la prise en charge de l'arrêt cardiaque, en partant des 350 000 arrêts cardiaques observés chaque année aux États-Unis. À titre de comparaison, on estime à environ 50 000 le nombre d'arrêts cardiaques extra-hospitaliers survenant chaque année en France, chez l'Homme. Cette figure met en évidence le fait que toutes les étapes de la prise en charge du patient se révèlent critiques.

Figure 14 : Nombre de patients survivant aux États-Unis au cours des différentes étapes de la "chaîne de survie" de la réanimation cardiopulmonaire. Adapté d'après [4].



La précocité et l'efficacité de la mise en place de la RCP conditionnent la gravité de l'atteinte ischémique. Bien évidemment, plus le retour à la circulation spontanée est précoce, moins les dégâts post-arrêt cardiaques seront importants. Ce syndrome, conséquence du phénomène d'ischémie-reperfusion généralisée, peut notamment se décrire par trois entités clairement définissables : l'atteinte neurologique, la dysfonction myocardique et la réponse systémique (syndrome « *sepsis-like* ») [129]. Une défaillance multi-viscérale peut néanmoins également être observée (foie, reins, surrénales...).

B. Atteinte neurologique

1. Importance et caractérisation

C'est l'entité pathologique qui, dans le cadre du syndrome post-arrêt cardiaque, possède le plus gros impact sur le pronostic. On estime ainsi qu'environ 60% des décès survenant chez des patients réanimés d'un arrêt cardiaque extra-hospitalier, est dû à une dysfonction neurologique. Ce chiffre n'est que d'environ 25% dans le cadre de l'ACR en milieu hospitalier [103].

La dysfonction neurologique apparaît entre quelques heures et plusieurs jours après le retour à la circulation spontanée. Les 72 premières heures sont critiques. Il est ainsi possible de distinguer deux types d'atteinte neurologique post-arrêt cardiaque. La première catégorie s'exprime dans les quelques heures suivant le RACS avec une sévérité engageant le pronostic vital. Les symptômes sont les suivants [129] : coma, convulsions, dysfonction cognitive, état végétatif persistant, Parkinsonnisme secondaire voire mort cérébrale. La seconde catégorie s'exprime plus tardivement, après le « réveil » des patients et regroupe les symptômes suivants [81] : amnésie, perte de l'attention, trouble de la mémoire, apathie, troubles de la vision ou encore déficit visuo-spatial.

2. Physiopathologie cellulaire

Le tissu cérébral présente une sensibilité particulière à l'ischémie, par le fait que les réserves de glycogène cérébral sont très faibles et insuffisantes pour assurer une production à long terme de molécules à forte valeur d'énergie [136]. Par ailleurs, le cerveau ne possède aucun moyen de stocker de dioxygène ou le glucose, rendant ainsi l'ensemble du tissu cérébral extrêmement sensible aux fluctuations du flux sanguin [81].

Différents mécanismes physiopathologiques interviennent dans les lésions cérébrales consécutives à l'arrêt cardiaque. L'importance de la formation des ERO et des surcharges cellulaires sodiques et calciques ont par exemple été évoquées dans le premier chapitre. Un autre phénomène est spécifique au tissu nerveux : l'excitotoxicité [183].

Dans le cerveau, les déséquilibres ioniques entraînent en effet le relargage de certains neurotransmetteurs. Ces neurotransmetteurs sont en majeure partie des neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate. C'est pourquoi ce phénomène est actuellement connu sous le nom d'excitotoxicité.

En conditions normales, le glutamate est un neurotransmetteur à l'origine de potentiels post-

synaptiques excitateurs. Il est libéré dans les synapses et recapturé rapidement par un cotransporteur passif Na^+ /glutamate (2 molécules de Na^+ pour 1 de glutamate).

Lors de l'ischémie, la dépolarisation causée par la déplétion énergétique des membranes neuronales pré-synaptiques entraîne une ouverture des canaux Ca^{2+} et un relargage massif de glutamate dans la fente synaptique [53]. Par ailleurs, la recapture du glutamate fonctionne grâce à un transporteur passif et nécessite un gradient de concentration de Na^+ de l'espace extra-cellulaire vers l'espace intracellulaire. Ce gradient est diminué voire inversé lors d'ischémie ce qui inhibe la recapture du glutamate.

La synergie de ces deux phénomènes entraîne ainsi une élévation massive de la concentration extra-cellulaire en glutamate [136]. On estime que cette élévation atteint des valeurs équivalentes à 7 à 10 fois la concentration basale [172]. Le glutamate active ensuite activer les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate (AMPA), tous deux à l'origine d'une entrée de Ca^{2+} et Na^+ dans les cellules [29]. Ces récepteurs présents à la surface des neurones excitateurs de l'hippocampe, du cortex et du cervelet jouent un rôle dans la phase lente des potentiels post-synaptiques excitateurs. Il semble aussi que d'autres acides aminés excitateurs, et notamment l'aspartate, subissent une élévation importante de leur concentration extra-cellulaire lors d'ischémie [35 ; 136].

L'excitotoxicité semble être un phénomène principalement à l'origine d'une nécrose cellulaire alors que les espèces réactives de l'oxygène engendrent davantage de phénomènes d'apoptose – même si la composante de nécrose induite par les ERO n'est pas négligeable [81]. La nécrose générée par l'excitotoxicité implique la surcharge ionique en Na^+ et Ca^{2+} par l'intermédiaire des récepteurs NMDA et AMPA. Ce transfert ionique est à l'origine d'un appel d'eau et d'un œdème cellulaire important pouvant induire la lyse des cellules œdématisées. Ce phénomène de gonflement cellulaire est parfois suffisamment développé pour déclencher une hypertension intracrânienne lors de reperfusion.

La production d'ERO entraîne quant à elle, une cascade réactionnelle conduisant notamment à l'apoptose. Des phénomènes de dégradation des membranes cellulaires, des protéines et de l'ADN, pouvant induire une mort cellulaire par nécrose sont néanmoins aussi observés [81].

3. Effets hémodynamiques cérébraux

Lors de la reperfusion, des anomalies hémodynamiques sont observées au niveau cérébral. En effet, malgré le retour à une pression artérielle normale, il est souvent observé un phénomène de « *no-reflow* » consistant en une défaillance de la perfusion à l'échelle microcirculatoire. Les mécanismes exacts de ce *no-reflow* sont encore mal connus mais l'implication de micro-thrombus intravasculaires est probable [129]. Ce défaut de perfusion conduit à la présence de zones ischémisées persistantes ou à de petits infarctus cérébraux, alors même que la pression de perfusion cérébrale est normale [129].

Paradoxalement, ce défaut de perfusion à l'échelle microscopique s'accompagne souvent d'une hyperhémie macroscopique dans les premières minutes suivant la réanimation cardiopulmonaire. Cette hyperhémie est souvent associée à une élévation du métabolisme de l'oxygène et du glucose. Les quelques minutes d'hyperhémie sont ensuite suivies d'une phase retardée d'hypoperfusion cérébrale [108]. Ces effets circulatoires au sein du cerveau après l'arrêt cardiaque seraient causés par un défaut de l'auto-régulation du flux sanguin cérébral [163].

Les conséquences de ces changements circulatoires seraient extrêmement délétères pour le tissu cérébral. D'une part, l'hyperhémie entraîne une majoration de l'œdème cérébral et des dégâts liés à la reperfusion [129]. D'autre part, l'hypoperfusion cérébrale et l'hypoxie secondairement induite sont à l'origine de la production d'espèces réactives de l'oxygène.

4. Régionalisation de l'atteinte

Les lésions du système nerveux central après l'arrêt cardiaque sont hétérogènes et impliquent des structures et des types cellulaires particuliers. Il a été démontré dans des études expérimentales et chez l'Homme que certaines zones du système nerveux central sont plus spécifiquement sensibles aux lésions induites par l'ischémie et la reperfusion [81 ; 142].

a. Régions les plus sensibles à l'ischémie

1 Le cortex

Le cortex est une région assez sensible à l'hypoxie. Après une ischémie, environ 50% des neurones visibles en microscopie photonique présentent des anomalies. La région qui semble la plus sensible est le cortex cingulaire [81]. Lors d'études sur les dommages cérébraux en fonction du temps d'ischémie, il semble que l'atteinte concerne en premier lieu le gyrus supérieur et moyen. Le gyrus

inférieur présente, quant à lui, des lésions visibles pour des durées d'arrêt cardiaque plus élevées. Parmi les population cellulaires, il semble que les neurones pyramidaux des couches III et V constituent la population la plus sensible au sein du cortex [183]. Enfin, il apparaît que les neurones du lobe temporal et du cortex insulaire sont relativement résistants aux lésions induites par l'ischémie.

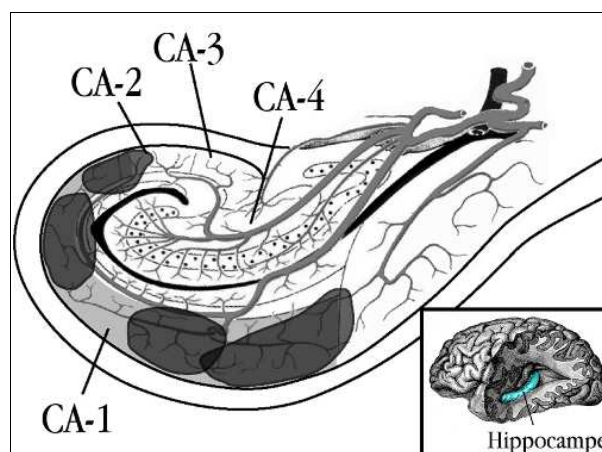
2 L'hippocampe

L'hippocampe est une structure centrale impliquée dans de nombreux processus cognitifs et notamment la mémoire, l'inhibition du comportement et la positionnement dans l'espace [184]. Il est situé sur la face médiale du lobe temporal et est aussi très sensible à l'ischémie, notamment pour la population de neurones présente dans le territoire CA-1 et CA-4 de la corne d'Ammon [142 ; 183]. Les différentes zones de l'hippocampe sont présentées dans la figure 15 (d'après [14]).

L'une des explication de cette sensibilité particulière repose sur le fait que les neurones de l'hippocampe présentent une très grande quantité de récepteurs NMDA. Il a ainsi été montré que 10 minutes d'ischémie suffisent à rendre tous les neurones de la zone CA-1 nécrotiques.

Figure 15 : Représentation schématique des différentes régions de l'hippocampe humain. Adapté d'après [14].

CA, Corne d'Ammon



3 Thalamus

Il a été démontré que la formation réticulaire du thalamus était l'une des régions cérébrales les plus sensibles aux dégâts causés par l'ischémie généralisée [91].

Outre les structures précédemment citées, le putamen et le noyau caudé sont aussi très sensibles à l'ischémie.

Ainsi, il semble que les aires les plus sensibles à l'ischémie soient des structures impliquées dans les phénomènes de mémoire, d'éveil et dans la spatialisation, au premier rang desquelles figure l'hippocampe. Les études montrent une bonne corrélation entre le type de structure atteinte par les dommages ischémiques et les symptômes observés [81].

b. Régions présentant une plus grande résistance à l'ischémie

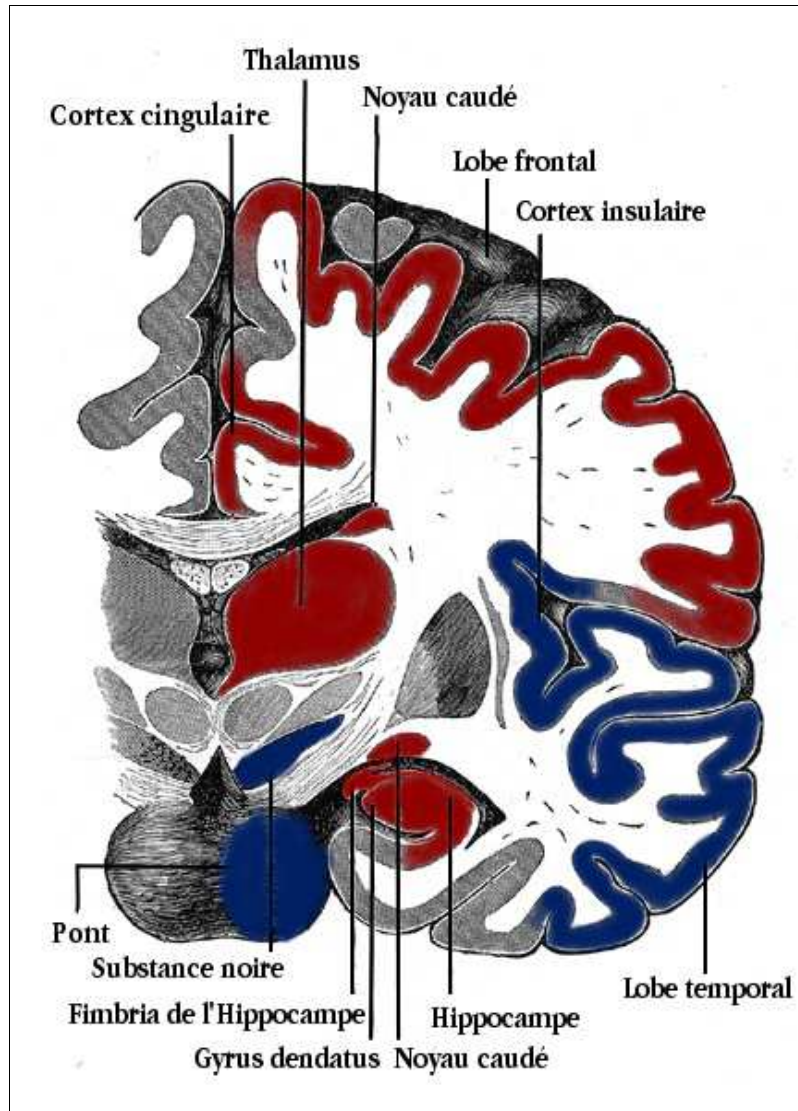
Quelques structures semblent, quant à elles, posséder une plus grande résistance à l'ischémie [136] : la substance noire, le mésencéphale, la moelle allongée et le pont.

La majeure partie des régions citées sont présentées dans la Figure 16, en fonction de leur sensibilité spécifique à l'ischémie généralisée.

Les études de vulnérabilités spécifiques au sein du cerveau ont permis d'émettre l'hypothèse que l'excitotoxicité, décrite précédemment, joue un rôle central dans l'explication de ces différences entre populations neuronales. On observe que les régions possédant une plus grande concentration de récepteurs NMDA et AMPA à la surface des cellules sont les plus sensibles à la nécrose [15 ; 81]. Ceci est vrai y compris au sein de l'hippocampe, où on observe une plus grande concentration des récepteurs NMDA dans la zone CA-1. Cependant, l'implication de l'excitotoxicité et la mise en jeu des récepteurs au glutamate ne suffisent pas à décrire parfaitement la distribution des lésions observées. La recherche d'un modèle descriptif complet des phénomènes de morts cellulaires implique l'étude de l'atteinte ischémique des cellules autres que les neurones dans le cerveau [133].

Figure 16 : Coupe frontale, juste en avant du pont, d'un cerveau humain présentant, en rouge, les structures les plus sensibles à l'ischémie et, en bleu, les structures les plus résistantes.

Adapté d'après [136].



c. Différence de sensibilité cellulaire

L'essentiel des données concernant la mort cellulaire ischémique dans le tissu cérébral est focalisé sur l'étude des neurones. Cependant, de récents travaux suggèrent que d'autres populations cellulaires présentent une sensibilité particulière à l'ischémie. Des phénomènes apoptotiques ont par exemple été remarqués au sein de leucocytes cérébraux infiltrés après des épisodes ischémiques [29]. Il est aussi connu que les cellules vasculaires endothéliales sont sensibles à la présence des espèces

réactives de l'oxygène [97].

Une des populations de cellules non neuronales étudiées à l'heure actuelle est la population astrocytaire. Les astrocytes sont des cellules gliales étoilées étroitement liées fonctionnellement et structurellement aux neurones de l'ensemble du système nerveux central. Leur rôle est varié puisqu'ils interviennent à la fois dans la transmission synaptique, dans l'homéostasie métabolique et ionique et dans les réponses inflammatoires. Ils jouent aussi un rôle de soutien trophique pour les neurones. Il a été démontré, au cours des années 1990, que les astrocytes interviennent dans la recapture du glutamate et, en diminuant la concentration de ce neurotransmetteur, ont un effet protecteur des neurones vis à vis de l'excitotoxicité [153]. La recapture du glutamate par les astrocytes est permise par le récepteur au glutamate GLT1. Quelques études ont montré que, lors de la reperfusion, après une ischémie cérébrale, les astrocytes de la région CA-1 hippocampale présentent une sous-expression d'environ 50 % de GLT1 lors de la reperfusion [35].

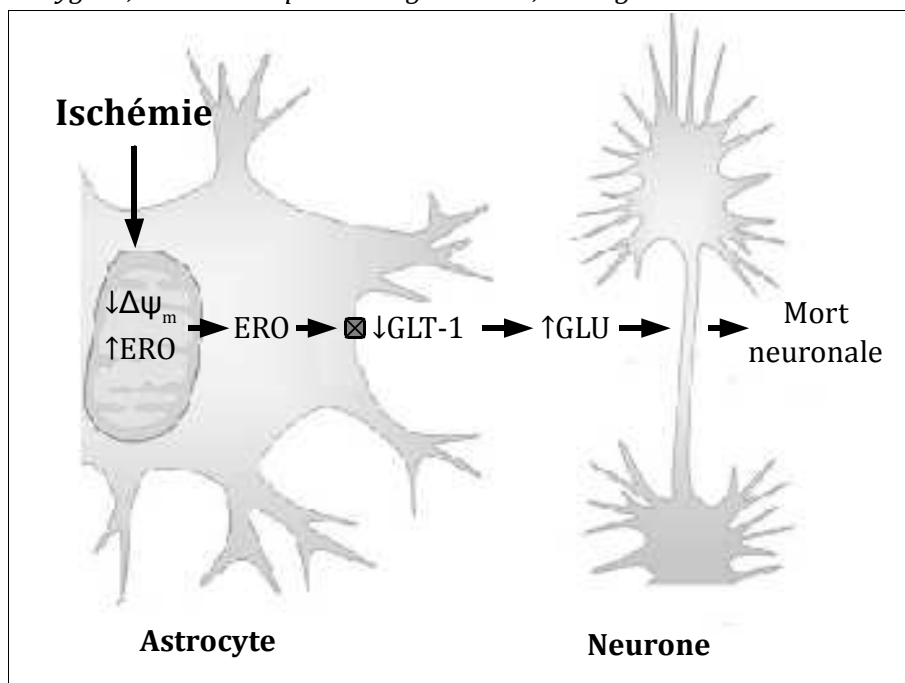
Une étude, d'Ouyang *et al.* (2007), a permis de préciser l'implication des astrocytes dans les phénomènes d'atteinte neuronale *in vitro*, sur des cultures de cellules d'hippocampe et *in vivo* [133]. Elle repose sur la comparaison de deux populations d'astrocytes. La première, issue de la région CA-1 hippocampale est considérée comme très sensible à l'ischémie, tandis que la seconde population est celle des astrocytes du gyrus dentatus, plus résistante. Ouyang *et al.* ont montré que la sous-expression de GLT1 entraînait une baisse (environ 40%) de la recapture du glutamate extracellulaire conduisant à une majoration des phénomènes d'excitotoxicité. La sous-expression de GLT1 semble être liée à la libération par la mitochondrie d'espèces réactives de l'oxygène, elle-mêmes induites par un bouleversement du potentiel de membrane mitochondriale. La figure 17 illustre le mécanisme explicatif proposé par ces auteurs.

Cette étude a permis de mettre en évidence une modification fonctionnelle précoce des astrocytes (dès les premières minutes d'ischémie) en l'absence de modifications structurelles. En effet, la viabilité des astrocytes est prouvée par l'absence de changement dans l'expression des échangeurs glutamate/aspartate (GLAST). Cela permet de conclure que les astrocytes ne présentent pas, en eux-mêmes, de souffrance liée à l'ischémie mais induisent, au sein des neurones contiguës une exacerbation des phénomènes d'excitotoxicité aboutissant à la mort cellulaire.

Figure 17 : Schéma présentant le rôle possible des astrocytes de la région CA1 de l'hippocampe dans la mort cellulaire neuronale.

Adapté d'après [133].

$\Delta\psi_m$: potentiel membranaire mitochondrial, ERO : espèces réactives de l'oxygène, GLT-1 : récepteurs au glutamate, GLU : glutamate



Par ailleurs, la sous-expression de GLT1 intervient dès les premiers temps de la reperfusion et se poursuit jusqu'au 3^{ème} jour de reperfusion [35]. On peut donc supposer que cette modification tardive dans la recapture du glutamate est responsable du fait que des symptômes neurologiques peuvent intervenir longtemps après la réanimation. Les astrocytes seraient alors des acteurs de la mort neuronale retardée.

Le rôle de l'ensemble des cellules gliales lors de l'ischémie reperfusion est encore mal connu mais leurs implications semblent être cruciales à explorer pour la compréhension des mécanismes à l'origine de dysfonction neurologique lors du syndrome post-arrêt cardiaque.

En conclusion de cette partie sur l'atteinte neurologique, il convient de souligner la sensibilité particulière du système nerveux à l'hypoxie et le rôle central de l'excitotoxicité dans cette physiopathologie. Ce phénomène impliquant la libération de glutamate et l'activation des récepteurs NMDA et AMPA est à l'origine de nombreux dommages cellulaires structuraux, en conjonction avec la libération des espèces réactives de l'oxygène. Même si le phénomène d'excitotoxicité, grâce à la localisation des récepteurs NMDA, permet de mieux comprendre la sensibilité particulière de certaines régions du cerveau à l'ischémie, il reste encore de nombreuses inconnues sur les mécanismes physiopathologiques précis. L'étude de populations annexes aux neurones comme les astrocytes permettra probablement une meilleure description des mécanismes à l'origine de l'atteinte neurologique lors du syndrome post-arrêt cardiaque.

C. Dysfonction myocardique

1. Importance et caractérisation

La deuxième entité pathologique majeure du syndrome post-arrêt cardiaque est la défaillance de la fonction cardiovasculaire dans les heures à jours suivant la réanimation. On estime que ce phénomène est responsable d'environ 25% de la mortalité survenant après réanimation cardiopulmonaire [103]. Cette défaillance cardiovasculaire s'exprime par de nombreux symptômes traduisant une modification sévère du fonctionnement de la pompe cardiaque. Cependant, de nombreuses études cliniques et sur des modèles animaux suggèrent que cette atteinte est partiellement réversible [102].

2. Anomalies lésionelles

a. Œdème lymphatique

Lors de l'arrêt de la perfusion myocardique, les différentes pression déterminant le taux de filtration sanguin vers l'espace interstitiel sont bouleversées. Le taux de filtration est définie par une relation liant les différences de pression hydrostatique entre les capillaires coronaires et l'espace interstitielle et la différence de pression oncotique entre le plasma et l'espace interstitiel [55]. La différence de pression hydrostatique est à l'origine d'une sortie de fluide des capillaires alors que la différence entre pressions oncotiques est corrélée à la rétention d'eau par les capillaires.

Cela est résumé par l'équation de Starling-Landis :

$$J_v = K_f [(P_c - P_{if}) - \sigma (\pi_p - \pi_{if})] \quad (3)$$

J_v : la force déterminant le taux de filtration

$P_c - P_{if}$: la différence de pression hydrostatique entre les capillaires et l'espace interstitiel

$\pi_p - \pi_{if}$: la différence de pression oncotique entre capillaires et espace interstitiel

σ : une constante représentant la perméabilité vasculaire.

K_f : une constante.

Cette équation permet de quantifier la sortie de fluide des capillaires vers l'espace interstitiel. Il existe un équilibre contrôlant la formation d'œdèmes myocardiques, grâce à l'action de la lymphe. En effet, les fluides extravasés forment la lymphe et sont drainés vers le canal lymphatique. Il est montré que les flux lymphatiques sont permis par la contraction synchronisée et d'intensité suffisante du myocarde [55].

Il a aussi été montré que la circulation lymphatique était fortement influencée par la pression

veineuse centrale. Ainsi, chez le chien, on observe que pour des valeurs d'environ 20 mmHg de pression dans la veine cave caudale, le flux lymphatique est complètement stoppé [101].

Lors d'arrêt cardiaque, le flux lymphatique drainant l'espace interstitiel est arrêté. Ce phénomène est une cause majeure d'œdème myocardique post-arrêt cardiaque. Cet œdème est d'autant plus exacerbé que, suite à l'activation de nombreuses cytokines, on assiste à une hausse de la perméabilité vasculaire capillaire et à une accumulation de fluide au sein de l'espace interstitiel [33]. Il a été montré qu'une simple augmentation de 3% à 4% de la quantité de fluides extra-vasculaires entraînait une chute du débit cardiaque de 50% de sa valeur initiale [101]. Ces résultats montrent l'influence considérablement péjorative que possède l'œdème myocardique sur la fonction cardiaque.

b. No-reflow

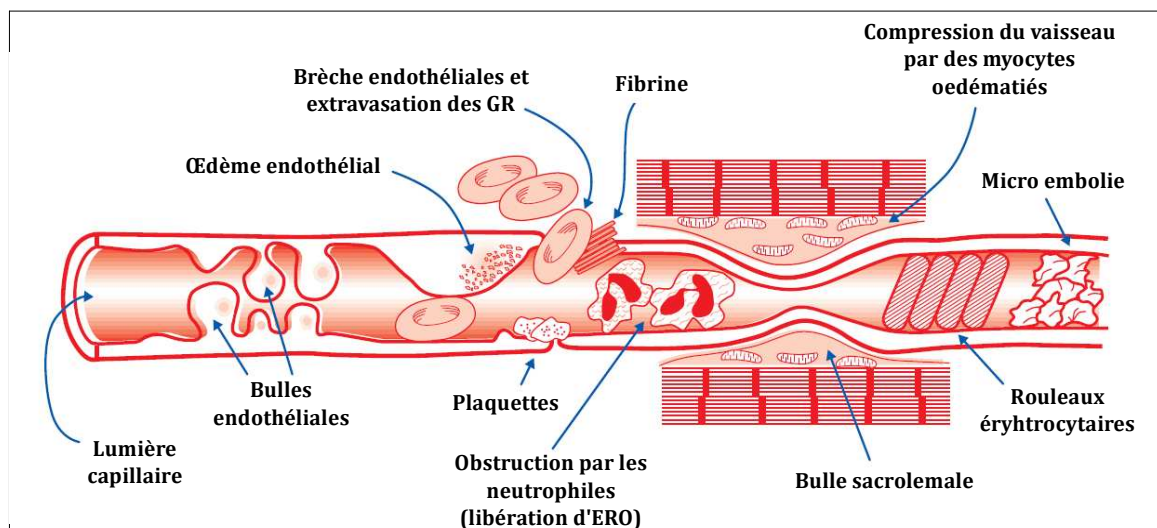
À l'instar des phénomènes observés au sein du cerveau, on remarque l'existence de lésions de *no-reflow* dans de nombreuses régions du myocarde. Ce défaut de reperfusion capillaire intervient alors même que la perfusion macroscopique des gros troncs coronaires est redevenue normale. Ce phénomène a été initialement identifié par Majno *et al.* dans le cadre de l'ischémie cérébrale [9]. Il a également été démontré dans d'autres organes comme la peau, le muscle squelettique, le rein et le cœur [8 ; 89 ; 95 ; 117]. À l'échelle microscopique, le *no-reflow* correspond à une zone à très faible débit de perfusion à la suite d'une obstruction microcirculatoire. Ces obstructions s'expliquent par la formation de microthrombi et par la présence d'un œdème important au niveau des cellules endothéliales avec apparition d'évagination membranaires [95]. L'œdème tissulaire résultant des perturbations ioniques intracellulaires et l'œdème lymphatique contribue également à cette hypoperfusion microvasculaire par compression mécanique [114], comme l'illustre la Figure 18 [146]. L'activation des cellules inflammatoires et la dysfonction endothéliale induite par les ERO sont considérés comme des facteurs clés dans la progression du *no-reflow*.

c. Infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde représente, chez l'Homme, l'une des causes principales d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire. Dans ce cas, la lésion d'infarctus en elle-même est un facteur de dysfonction cardiaque. Cette lésion, pouvant être focale ou étendue, entraîne par nécrose des cardiomyocytes une baisse de la fonction cardiaque. Cette lésion irréversible se traduit par une hypokinésie de la région touchée pouvant conduire à l'insuffisance cardiaque gauche. Cette situation représente un cas particulier dans la mesure où la dysfonction cardiaque n'est pas causée par le syndrome post-arrêt cardiaque mais par l'obstruction coronaire à l'origine de l'arrêt. La nécrose cellulaire va cependant majorer la dysfonction cardiaque post-arrêt cardiaque et les stratégies cardioprotectrices post-infarctus, en limitant la nécrose, peuvent améliorer la fonction cardiaque globale.

Figure 18 : Représentation schématique résumant les différents mécanismes intervenant dans le développement du *no-reflow* et des modifications structurales du lit microvasculaire. Adapté d'après [146].

ERO : Espèces réactives de l'oxygène, GR : globules rouges.



3. Anomalies fonctionnelles

a. Sideration myocardique

Le concept de sidération myocardique ou « *myocardial stunning* » a été défini comme la réduction réversible de la contraction myocardique après reperfusion, sans que l'on puisse imputer cette dysfonction à des dommages cellulaires, comme la nécrose, ou à une réduction du flux sanguin [28].

Dans une étude de Kern *et al.* sur modèle porcin présentant l'effet hémodynamique d'une fibrillation ventriculaire de 10 minutes, il a été montré que la sidération myocardique intervient précocement (dès 30 min après l'arrêt cardiaque) et retrouve ses valeurs basales en 24-48h [92]. Cette dysfonction contractile réversible se traduit alors par une sévère diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Ces valeurs passent en effet de $50 \pm 7\%$ pour la valeur de base à $19 \pm 5\%$ pour la valeur 5h après l'arrêt et cette dysfonction fonctionnelle est associée à un maintien de la perfusion myocardique qui est d'environ 119 mL/min/100g à l'état basal puis d'environ 123 mL/min/100g, 5 heures après l'arrêt. Cette sévère dysfonction cardiaque malgré le maintien d'une perfusion myocardique normale traduit donc l'existence d'une sidération. Cet état de sidération étant par ailleurs sensible aux agents pharmacologiques inotropes comme l'adrénaline, la noradrénaline ou la dobutamine.

b. Réponse hormonale

Dès les premiers temps du RACS, on observe une très grande variation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pouvant parfois conduire à une élévation brutale et transitoire de ces paramètres juste après l'arrêt. Cet effet est probablement imputable aux catécholamines administrées au cours de la réanimation [129]. L'état de choc cardiogénique induit un relargage, en réponse à la stimulation orthosympatique, de noradrénaline et de neuro-peptide Y. Ces deux molécules vont entraîner une vasoconstriction et des effets inotropes, chronotropes et dromotropes positifs.

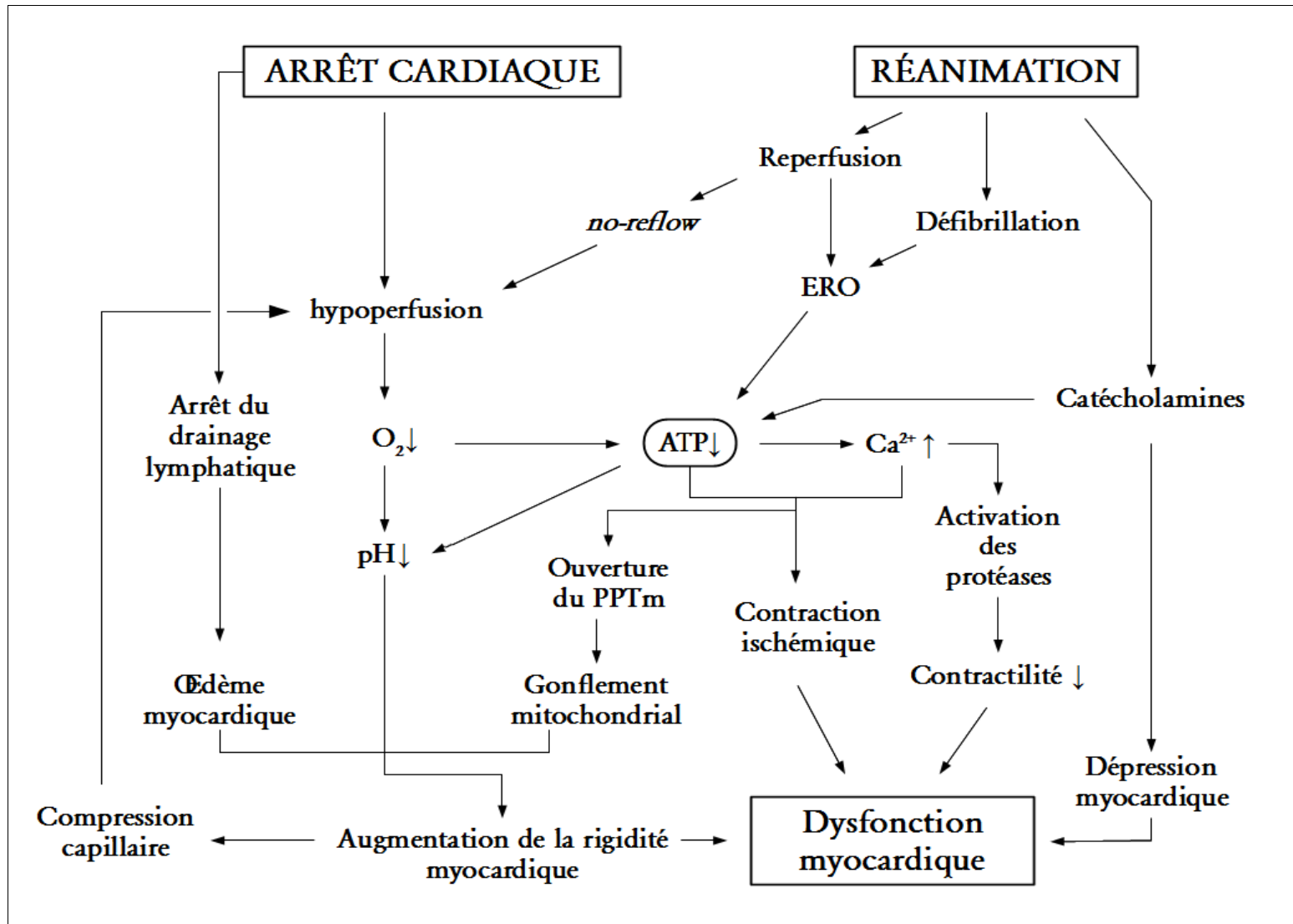
Après le RACS, la baisse du débit cardiaque active le système rénine-angiotensine (SRAA). La libération de l'angiotensine II induit une surcharge calcique intracellulaire qui aggrave les phénomènes préexistants du fait de l'ischémie [126].

c. Arythmies

L'un des principaux autres effets délétères liés au syndrome post-arrêt cardiaque sur le cœur est l'apparition d'arythmies. Elles seraient responsables d'environ 30% des morts de dysfonction myocardique post-arrêt cardiaque. Ce phénomène décrit initialement lors d'infarctus du myocarde, serait dû à l'ouverture de canaux K^+ ATPasiques [12]. Cela se traduit alors par un raccourcissement de la durée des potentiels d'actions et par une activité ventriculaire spontanée, conduisant souvent à des risques de troubles du rythme. Les anomalies rythmiques peuvent aussi être aggravées par la l'utilisation de la défibrillation au cours de la RCP.

L'ensemble des grands phénomènes impliqués dans la dysfonction cardiaque sont illustrés de façon simplifiés par la figure 19.

Figure 19 : Schéma simplifié des différents événements aboutissant à la dysfonction myocardique au cours de l'arrêt cardiaque et lors de la réanimation



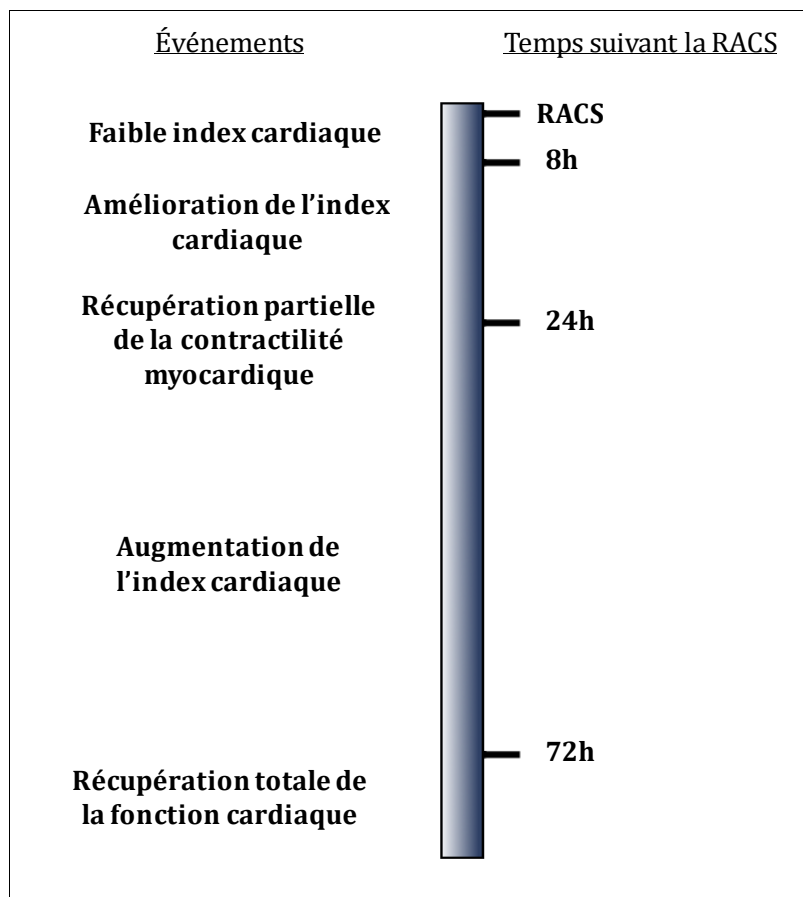
4. Période de récupération

On peut évaluer l'évolution de la dysfonction myocardique à partir du suivi de l'index cardiaque, qui correspond au débit cardiaque rapporté à la surface corporelle. Il semble que l'index cardiaque atteigne son nadir environ de 8 heures après le RACS [102]. Une fois cette durée atteinte, une amélioration progressive de la fonction cardiaque se met en place et finit par aboutir à une contractilité cardiaque partiellement restaurée. Entre 24 et 72 heures après le RACS, on assiste à une amélioration nette du débit cardiaque et, au-delà de 72 heures post-arrêt cardiaque, la situation hémodynamique revient à des valeurs normales, à moins que des lésions irréversibles d'infarctus du myocarde soient présentes[33].

Les différentes étapes de cette récupération sont illustrées par la figure 20.

Figure 20 : Schéma représentant la chronologie des événements menant à la récupération de la fonction cardiaque.

Adapté d'après [33].



En conclusion de cette partie sur la dysfonction myocardique, il apparaît que les phénomènes intervenant lors de l'ischémie sont les mêmes que ceux impliqués au sein d'autres tissus (perturbation de l'homéostasie ionique, déplétion énergétique, etc.). À ces mécanismes physiopathologiques s'ajoutent les effets de la perturbation des flux sanguins, ayant pour conséquences un défaut de perfusion et la formation d'un œdème du myocarde. L'ensemble aboutit à une situation de sidération myocardique. Même si les causes de la dysfonction myocardique sont réversibles, les 8 premières heures sont critiques pour la vie du patient qui subit une sévère diminution de l'index cardiaque associé à un risque de récurrences d'arythmies. Au-delà de cette période, on peut assister à une amélioration de la fonction cardiaque dans la majeure partie des cas.

Rapport-Gratuit.com

D. Syndrome de réponse systémique inflammatoire

La réponse systémique de l'organisme lors du syndrome post-arrêt cardiaque, présente de nombreux points communs avec une situation de sepsis [3 ; 4 ; 129] en associant une réponse inflammatoire, une situation de coagulopathie et une dysfonction multiviscérale [33].

1. Réponse inflammatoire

Au cours de la reperfusion la formation d'ERO associée à la libération de nombreuses cytokines, de facteurs de coagulation et d'activation du complément conduisent à une sur-expression de molécules d'adhésion à la surface des granulocytes neutrophiles et des cellules endothéliales [4]. Les neutrophiles activés se lient à des ligands endothéliaux et sortent du compartiment vasculaire par chimiotactisme. Il semble que les métabolites issus de la dégradation de l'acide arachidonique (AA) soient des agents essentiels de l'activation, de l'adhésion et du chimiotactisme des neutrophiles [175]. Ce phénomène d'extravasation est critique dans la physiopathologie du syndrome d'ischémie reperfusion. En effet, le passage de nombreux leucocytes à travers les parois des vaisseaux entraîne une hausse de la perméabilité vasculaire capillaire et favorise les phénomènes de thrombose.

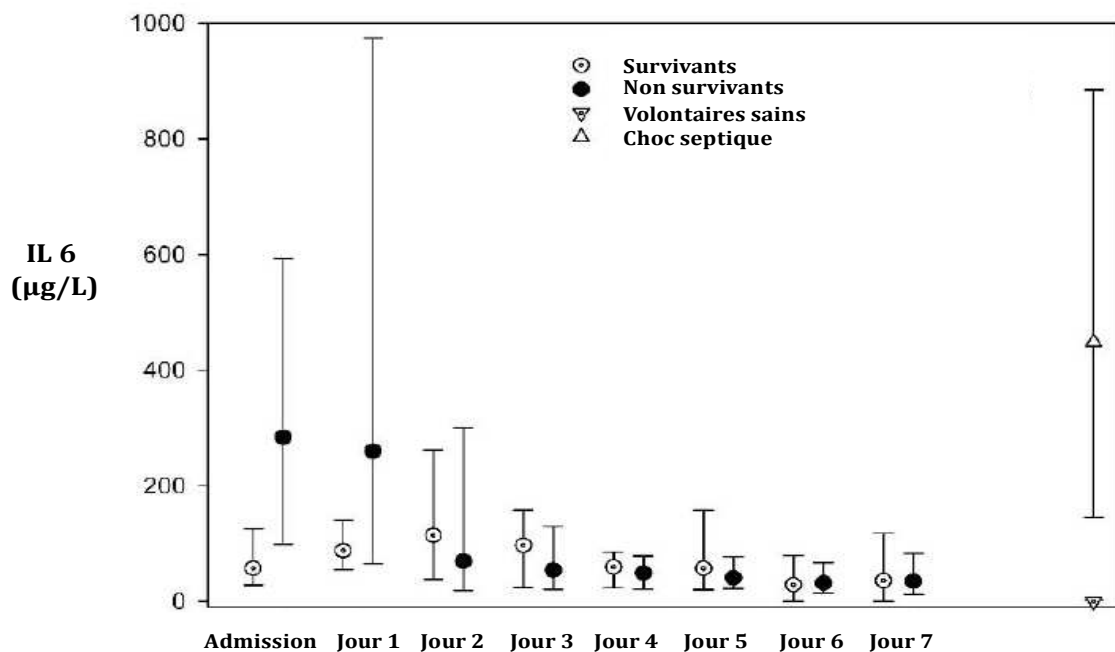
Le résultat direct de l'activation des neutrophiles, en dehors des phénomènes de dommages vasculaires est une libération d'ERO additionnels et d'enzyme protéolytiques. Cela entraîne une lyse des protéines structurales et une peroxydation lipidique aggravants les dommages cellulaires [175]. Les neutrophiles sont également impliqués dans les phénomènes de *no-reflow* en causant un gonflement cellulaire et en encombrant les capillaires. Ils empêchant ainsi la bonne perfusion à l'échelle du réseau microvasculaire [33 ; 175]. Dans le tube digestif, les lésions d'ischémie reperfusion endommagent la barrière muqueuse provoquant des symptômes digestifs et la translocation de bactéries et d'endotoxines dans la circulation sanguine [4]. Cela contribue à la dysfonction multiviscérale et à la réponse inflammatoire de l'organisme

En 2002, une étude d'Adrié *et al.* a évalué les concentrations sanguines d'interleukines et de TNF chez des patients ayant subi un arrêt cardiaque. Lors des 3 premières heures suivant la réanimation cardiopulmonaire, une élévation importante des niveaux de cytokines était observée [4]. Cette élévation était plus forte chez les patients décédés précocement par rapport à ceux sortis vivants de l'hôpital. Les cytokines étudiées dans cette études étaient les interleukines (IL) et plus particulièrement les IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 et les « *tumor necrosis factor* », dont le TNF- α [3]. Cela correspond donc, à l'exception de l'IL-10, à des cytokines pro-inflammatoires. Ces molécules étaient produites à des concentrations comparables à celles rencontrées chez certains patient présentant un choc septique. Cela a conduit à définir cet état de situation de « *sepsis-like* ». A titre d'exemple, les valeurs des concentrations plasmatiques en IL-6 mesurées par Adrié *et al.* sont illustrés par la

figure 21.

Figure 21 : Évolution des concentrations sanguines d'IL-6 chez des patients survivants et non-survivants après un arrêt cardiaque.

Adapté d'après [4].



Un autre aspect observé lors de situation de *sepsis-like* concerne la réponse des leucocytes. Ce phénomène, nommé tolérance aux endotoxines, est aussi observé lors d'inflammation systémique consécutive à un sepsis ou un trauma [32]. Dans le cas du syndrome post-arrêt cardiaque, il a été montré que le plasma de patient en situation de *sepsis-like*, pouvait causer une tolérance aux endotoxines sur des leucocytes de donneurs sains [4]. Cela tend à prouver que cette tolérance proviendrait non pas d'une dysfonction leucocytaire due à l'ischémie reperfusion, mais plutôt à la présence de facteurs plasmatiques solubles relargués dans la circulation après l'arrêt cardiaque et inhibant la réponse immunitaire. Les conséquences de cette tolérance sont multiples et, même si ses effets bénéfiques de contrôle d'une réponse immunitaire sont certains, le risque d'infections nosocomiales associées à cette paralysie immunitaire reste non négligeable [124].

2. Coagulopathie

Un autre aspect du syndrome *sepsis-like* est une altération marquée de la coagulation chez les patients ayant subi une RCP. Une élévation des complexes thrombine-antithrombine, bons marqueurs

de la coagulation, est observée alors que les facteurs anticoagulants comme l'antithrombine, la protéine S et la protéine C présentent des concentrations diminuées [4]. Cette mise en jeu des voies de la coagulation peut être expliquée par le fait que les interleukines et le TNF produits lors de *sepsis-like* sont des cytokines pro-inflammatoires et activatrices de la coagulation. Par ailleurs, la thrombine joue, en plus de son rôle d'activation du système fibrinogène, un rôle pro-inflammatoire et stimule l'adhésion et le chimiotactisme neutrophilique et l'agrégation plaquettaire [5].

Ces phénomènes de coagulation ne semblent pas être compensés par une activation adéquate de la fibrinolyse. En effet, une étude de Böttiger *et al* a montré que les D-dimères, produits de la dégradation de la fibrine, ne sont pas augmentés lors du post-arrêt cardiaque [27]. Mais ces données sont contestées puisqu'Adrié *et al.*, en 2005, ont montré une élévation des concentrations sanguines de D-dimères chez les patients ayant subi un arrêt cardiaque [5].

La protéine C, qui est un facteur d'inhibition de la coagulation, a également été dosée dans le sang des patients ayant subi un arrêt cardiaque. Les patients présentaient une élévation transitoire et rapide des concentrations de protéine C activée [5]. Expérimentalement, l'administration de protéine C activée exogène semble avoir démontré un effet protecteur sur des modèles d'ischémie neuronale de rat, *in vitro*. La voie d'action de cette protéine C semble être une diminution de l'activité neutrophilique et une inhibition de l'apoptose par la protéine p53 [38 ; 76].

L'ensemble des lésions induites par ces troubles de la coagulation et de l'agrégation plaquettaire une situation à risque de thrombus, voire de coagulation intravasculaire disséminée. Cela conduit à une aggravation des lésions, à la présence d'infarctus dans de nombreux tissus et finalement à une défaillance générale de nombreux organes lors du syndrome post-arrêt cardiaque

3. Dysfonction surrénalienne

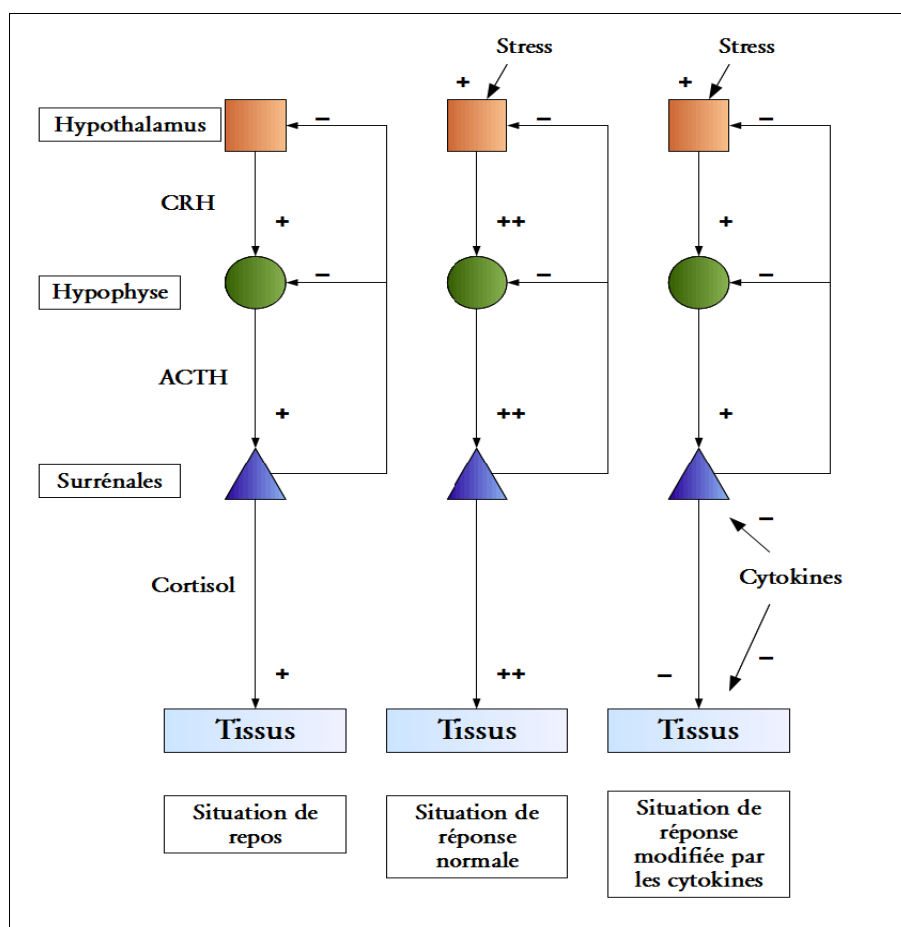
L'ischémie reperfusion à l'échelle de l'organisme est responsable, en plus du syndrome *sepsis-like*, d'une dysfonction particulière de l'axe corticotrope et des surrénales en elles-mêmes.

On définit l'insuffisance surrénalienne comme l'incapacité d'une injection de corticotropine à élever les concentrations de cortisol sanguin de plus de 9 µg/dl [73]. En effet, il est montré qu'au cours de maladies aiguës comme les chocs septiques par exemple, la présence de cytokines pro-inflammatoires peut inhiber directement la production de cortisol par les surrénales [45]. Cet effet a aussi été montré lors de l'arrêt cardiaque, après lequel 42% des patients présentaient une réponse insuffisante au test de stimulation par la corticotropine [73]. La figure 22 illustre les différents modes de fonctionnement de l'axe corticotrope. La faible quantité de cortisol sécrétée par les glandes surrénales au cours de la période post-arrêt cardiaque pourrait être à l'origine de perturbations hémodynamiques [4]. Il a été observé que les patients qui mourraient d'une défaillance

cardiovasculaire présentait, entre la 6^{ème} et 36^{ème} heure post-arrêt cardiaque un taux de cortisol diminué par rapport aux individus mort d'une défaillance neurologique. Cette observation est donc en faveur de l'implication, lors du *sepsis-like* comme facteur aggravant la dysfonction cardiovasculaire [4].

Figure 22 : Schéma explicatif du fonctionnement de l'axe corticotrope lors d'une situation normale, d'une réponse normale au stress ou à la maladie et d'une réponse modifiée par la présence de cytokines. Adapté d'après [45].

CRH : Corticotropin-releasing hormone. *ACTH* : adrénocorticotrophine.



Lors du syndrome post-arrêt cardiaque, les patients présentent une situation pathologique au cours de laquelle de nombreux phénomènes inflammatoires sont mis en jeu. Une production massive de cytokines, probablement consécutive au passage d'endotoxines de la lumière du tube digestif vers le compartiment sanguin, induit des phénomènes complexes comme une coagulopathie et une dysfonction surrénalienne. Elle aggrave aussi des phénomènes physiopathologiques présents lors du syndrome post-arrêt cardiaque. On observe également une dysfonction multiviscérale par activation des polynucléaires neutrophiles. L'ensemble de ce tableau clinique et biochimique conduit à définir cet état sous le nom de « syndrome de *sepsis-like* ».

E. Gestion et thérapeutique

Lors du syndrome post-arrêt cardiaque, les patients présentent un état très critique. La prise en charge générale doit être semblable à celle d'autres patients nécessitant des soins intensifs [129 ; 162]. Cependant, certaines stratégies thérapeutiques doivent être adaptées à l'étiologie et aux conséquences spécifiques de l'arrêt cardiaque.

Les principaux objectifs : les rétablissement de l'équilibre entre les apports et la consommation d'O₂, la gestion de la pathologie sous-jacente à l'origine de l'arrêt cardiaque et l'induction d'une protection neurologique. La gestion de ces différents aspects doit s'effectuer dans un ordre précis. Dans un premier lieu, le traitement consiste à optimiser la capnie puis l'oxygénation. Dans un second temps, il s'agit de rétablir les fonctions hémodynamiques. Dans un dernier temps, il convient d'entamer un traitement protecteur vis-à-vis de la protection neurologique [61].

1. Gaz du sang et ventilation

Le premier point critique à envisager dans le cadre des soins post-arrêt cardiaques est la gestion du CO₂. En effet, même si de nombreux patients subissent une perte de la capacité d'autorégulation de la pression de perfusion cérébrale, l'influence du CO₂ sur la vasomotricité cérébrale est conservée. Ainsi, une hyperventilation, en provoquant une hypocapnie cause une vasoconstriction cérébrale délétère pour la récupération neurologique [129]. En médecine vétérinaire, il est recommandé d'obtenir une normocapnie (32-43 mmHg pour les chiens et 26-36 mmHg pour les chats) [61]. Cette normocapnie peut être obtenue y compris au moyen de la mise en place d'une ventilation mécanique intermittente. Une fois la capnie normalisée, la cible de la gestion thérapeutique de la période post-arrêt cardiaque est la gestion de la saturation en oxygène.

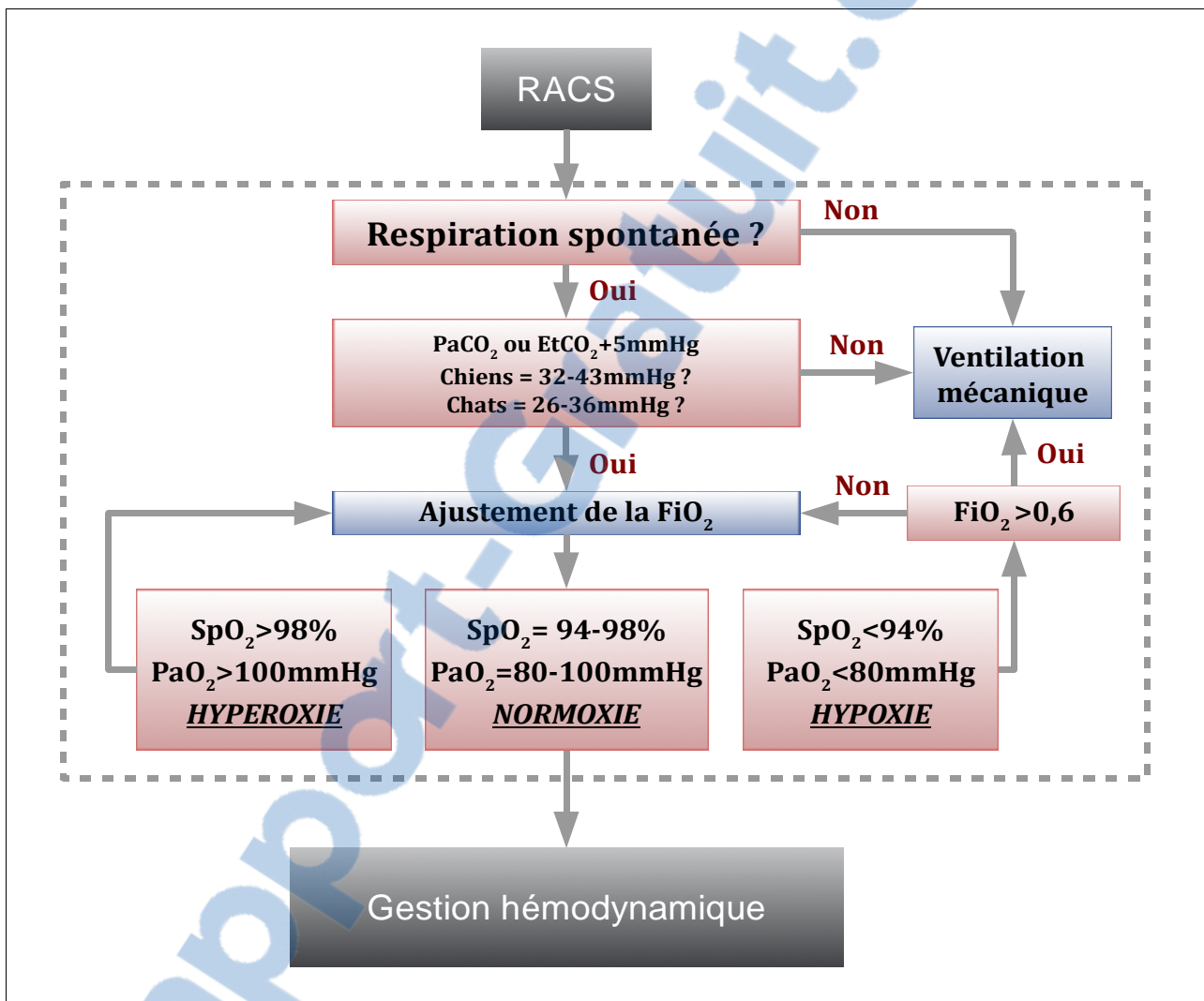
Lors de la réanimation cardiopulmonaire, il est recommandé de ventiler le patient à un taux de 100% d'oxygène. Cependant, l'O₂ est impliqué dans l'essentiel des processus pathologiques de l'ischémie reperfusion et lors du syndrome post-arrêt cardiaque. De nombreuses études ont permis de démontrer une toxicité liée à l'oxygène administré [162]. Dans une étude portant sur 6326 patients réanimés après un arrêt cardiaque extra-hospitalier, il a été démontré que les patients en état d'hyperoxie (PaO₂ > 300 mmHg), font l'objet d'une mortalité d'environ 63% alors qu'elle n'était que d'environ 45% chez les normoxiques [93]. Cela montre donc que l'hyperoxie post-arrêt cardiaque est associée à une plus grande mortalité que l'hypoxie ou la normoxie. Une autre étude sur des rats a prouvé que l'hyperoxie était associée à un plus grand déficit neurologique et qu'une saturation sanguine en O₂ comprise entre 94 % et 96 % était préférable [13]. Ces différentes études montrent à la fois qu'une oxygénation à 100% d'O₂ peut être délétère mais qu'une surveillance fine de la saturation en oxygène et des gazs est nécessaire [129].

La ventilation doit donc être adaptée en fréquence, en volume et en pression, de manière à ne pas engendrer de situation d'hypocapnie et d'hyperoxie. Elle peut être dommageable pour les poumons, en induisant des barotromatismes alvéolaires, notamment en présence de dommages pulmonaires. L'hyperventilation peut aussi, en augmentant la pression intrathoracique, limiter l'efficacité de la pompe cardiaque sur des patients dont l'activité circulatoire n'est pas optimale. Lors du *sepsis-like*, il est recommandé d'utiliser un volume tidal de 6 ml/kg pour un plateau de pression de 30 cmH₂O. Lors du syndrome post-arrêt cardiaque, il peut être nécessaire d'augmenter ce volume, de manière à limiter l'hypocapnie [129].

De récentes guidelines publiées par le *Reassessment Campaign on Veterinary Resuscitation* (RECOVER) en 2012, font état de certaines recommandations fondées sur des études de médecine humaine et vétérinaire et proposent une conduite à tenir en médecine vétérinaire sur la gestion du post-arrêt cardiaque [61]. Les recommandations en terme de ventilation chez l'animal sont assez proches de celles existantes chez l'Homme. Il s'agit d'obtenir une normocapnie tout en limitant l'hyperoxie. Ces guidelines proposent un algorithme décisionnel de la gestion de ventilation au cours de la période post-arrêt cardiaque (figure 23).

Figure 23 : Algorithme décisionnel de la première étape de la gestion du syndrome post-arrêt cardiaque chez les carnivores domestiques : l'optimisation des paramètres ventilatoires. (d'après [61]).

FiO₂, Fraction inspirée d'oxygène ; PaCO₂, pression partielle artérielle en CO₂ ; EtCO₂, pression partielle en CO₂ expiré, PaO₂, pression partielle artérielle en oxygènes ; SpO₂, saturation du pouls en oxygène.



2. Hémodynamique

a. Soutien circulatoire

Le soutien circulatoire est obtenu par une optimisation de la précharge et de la contractilité afin de maintenir une pression artérielle moyenne adéquate [129]. La prise en charge de la fonction cardio-circulatoire doit être la plus précoce possible et doit s'accompagner d'un monitoring adapté. L'échocardiographie est la technique de choix pour évaluer l'ampleur de la dysfonction myocardique, notamment par la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire [141].

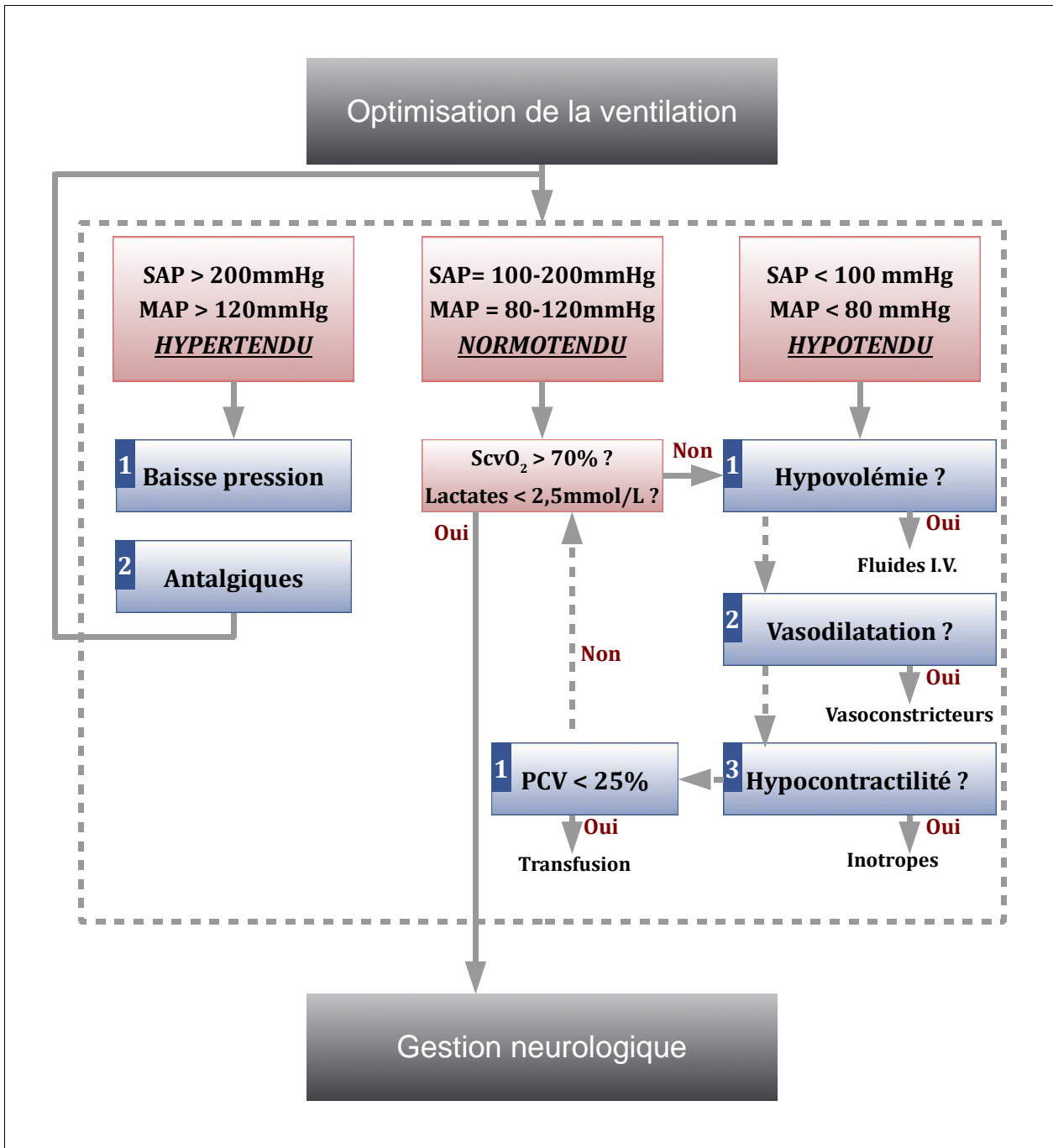
Les valeurs cibles des différents paramètres hémodynamiques sont encore mal connus et doivent être adaptés en fonction de la sévérité de la dysfonction myocardique et de l'état du patient. Quelques études permettent de déterminer que la valeur de la pression artérielle moyenne doit être comprise entre 65 et 100 mmHg [162].

La stabilisation hémodynamique peut être réalisée par l'administration d'inotropes, de vasopresseurs, voire d'une fluidothérapie [129]. Si ces méthodes se révèlent insuffisantes pour atteindre la valeur cible de pression artérielle moyenne, il est possible d'envisager une assistance mécanique, avec notamment l'utilisation d'un ballon de contre-pulsion aortique. Cela permet, grâce à un gonflement au cours de la diastole et un dégonflement en systole, d'augmenter la pression intra-aortique en diastole et d'améliorer la perfusion coronaire [37]. Ce dispositif invasif reste cependant controversé et d'une efficacité discutable [162].

Les recommandations en matière de gestion de l'hémodynamique chez les carnivores domestiques reposent sur l'évaluation des pressions artérielles systoliques et moyennes. En cas de hausse de ces valeurs, on s'attachera à diminuer la pression par des diurétiques notamment. Le cas le plus fréquent concerne cependant une baisse de la pression artérielle moyenne. Dans ces conditions, il sera alors nécessaire d'évaluer les différents paramètres comme la volémie, par mesure de la pression centrale veineuse, la vasodilatation par l'observation des muqueuses ou encore l'inotropie cardiaque [61]. L'ensemble de l'algorithme décisionnel de la gestion de la fonction hémodynamique est illustré par la figure 24.

Figure 24 : Algorithme décisionnel de la seconde étape de la gestion du syndrome post-arrêt cardiaque chez les carnivores domestiques par l'optimisation des paramètres hémodynamiques.
(d'après [61]).

SAP, pression artérielle systolique ; MAP, pression artérielle moyenne, ScvO₂ saturation veineuse centrale en oxygène ; PCV, pression veineuse centrale



b. Reperfusion coronaire

Dans le cadre de l'optimisation de la fonction contractile, il est nécessaire d'envisager, dès les premiers instants, un rétablissement et une optimisation de la perfusion coronaire. L'arrêt cardiaque est, dans la majeure partie des cas, causé par un phénomène d'infarctus du myocarde chez l'Homme. La levée de l'obstacle par les techniques de revascularisation (angioplastie percutanée) au sein de l'artère coronaire doit donc être une des priorités dans la gestion des patients en post-arrêt cardiaque [129]. Compte tenu de la nécessité d'une revascularisation rapide, certaines études recommandent même la réalisation systématique d'une coronographie chez les patients réanimés d'un arrêt cardiaque afin de rechercher d'éventuelles lésions coronariennes.

3. Système neuromusculaire

L'ensemble des mesures évoquées jusqu'à présent avaient pour rôle de permettre une bonne oxygénation du sang et de rétablir une circulation sanguine optimale. Le but du traitement sur le système neuromusculaire est de limiter la consommation d'O₂ afin de rétablir la balance entre apport et utilisation de l'O₂.

a. Sédation

La sédation, en limitant le travail musculaire, permet de limiter la consommation d'O₂ et de faciliter l'instauration d'une hypothermie thérapeutique en limitant le frissonnement (*cf. infra*). Cette sédation, à l'aide d'opioïdes doit être instaurée si le patient est toujours inconscient lors des 5 à 10 minutes suivant le RACS [129].

b. Contrôle des convulsions

Les convulsions sont fréquentes après la réanimation. En effet, 5% à 10% des patients adultes subissent des convulsions après le RACS [129]. Ces phénomènes entraînent une élévation drastique du métabolisme cérébral. Le contrôle des convulsions est réalisé à l'aide de molécules comme les benzodiazépines, le propofol ou les barbituriques. Ces molécules ayant un effet hypotenseur, elles doivent être utilisées avec parcimonie dans le cadre de l'arrêt cardiaque [129]. Même si aucune étude n'a prouvé le rôle protecteur de la prévention des convulsions, il semble chez l'animal que l'utilisation de thiopental permet une amélioration du pronostic de récupération, en association avec l'hypothermie thérapeutique [57].

4. Neuroprotection pharmacologique

De nombreuses études pré-cliniques ont permis de mettre en évidence un rôle protecteur de certaines stratégies pharmacologiques sur la récupération cérébrale [129]. Cela est possible avec des anesthésiques, des anticonvulsivants, des antagonistes des canaux calciques et sodiques, des antagonistes des récepteurs NMDA, des immunosuppresseurs, des facteurs de croissance, des inhibiteurs des protéases et des agonistes de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Aucune étude n'a cependant permis de mettre en évidence un effet protecteur de ces molécules chez l'Homme.

5. Hypothermie thérapeutique

La seule procédure ayant montré un effet neuro-protecteur sur le syndrome post-arrêt cardiaque est l'hypothermie thérapeutique. Cette modalité fait l'objet du chapitre suivant.

Les stratégies thérapeutiques visant à améliorer le pronostic lors du syndrome post-arrêt cardiaque ont deux buts principaux. Le premier consiste à améliorer la fonction cardiocirculatoire de manière à restaurer l'équilibre entre apports et consommation d'O₂. Alors que la ventilation est l'acteur de l'oxygénation sanguine, la fluidothérapie, associée aux inotropes et vasopresseurs doit favoriser la distribution de l'O₂ et la perfusion des différents tissus de l'organisme. L'ensemble de ces mesures est associé à une sédation permettant la diminution de la consommation musculaire d'O₂ et des risques de convulsions. Ces traitements cardiovasculaires sont très variables suivant l'état du patient et la durée de l'arrêt cardiaque par exemple. Le second axe de la stratégie thérapeutique repose sur la neuroprotection. L'amélioration de la fonction neurologique est en effet un enjeu crucial pour le pronostic. Dans ce domaine, les moyens thérapeutiques restent limités et, même si de nombreuses études pharmacologiques pré-cliniques semblent montrer des effets protecteurs, l'hypothermie thérapeutique reste la seule stratégie ayant réellement prouvée une efficacité chez l'Homme. Cette hypothermie ainsi que les moyens de sa mise en œuvre feront l'objet de la partie suivante.

HYPOTHERMIE
THÉRAPEUTIQUE

A. Introduction

Historiquement, le refroidissement du corps humain à des fins thérapeutiques, est relativement ancien. On peut signaler la description en 1803 d'une méthode de réanimation par des médecins russes consistant à couvrir de neige le corps des patients [110]. En 1812, le baron de Larrey utilisait l'hypothermie thérapeutique comme moyen de protéger les membres blessés ainsi que comme analgésie lors des amputations [176]. Jusque dans les années 1950, l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique se limita à une rôle assez empirique dans diverses domaines, comme la chirurgie, l'oncologie, etc.

En 1953, une étude par Bigelow et McBirnie sur des modèles de neurochirurgie chez le chien et le singe ont permis de mettre en évidence un rôle protecteur de l'hypothermie thérapeutique [24]. Depuis, l'hypothermie thérapeutique a intéressé les scientifique et de nombreuses études ont permis de mettre en évidence une neuroprotection après l'arrêt cardiaque, aussi bien sur des modèles animaux que chez l'Homme [162 ; 167 ; 180].

Jusqu'aux années 1990, l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique était limitée du fait de nombreuses complications associées. En 2002, deux études prospectives randomisées, parues dans le *New England Journal of Medicine* chez des patients ayant subit des dommages neurologiques après un arrêt cardiaque, ont permis de mettre en évidence un effet neuroprotecteur de l'hypothermie thérapeutique [21 ; 167]. Depuis, l'*American Heart Association* recommande l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique dans ses « *guidelines* », y compris les plus récentes, parues en 2010 [135].

D'une manière générale, on peut classer l'hypothermie en quatre grandes catégories suivant le degrés de réduction de la température corporelle. L'hypothermie peut être légère (34,5°C à 36,5°C), modérée (30°C à 34,5°C), sévère (28°C à 30°C) ou profonde (<28°C). En thérapeutique, l'hypothermie utilisée *in vivo* est légère à modérée (>32°C) puisque les températures inférieures à 30°C sont à risques de défaillances hémodynamiques.

B. Effets physiologiques de l'hypothermie

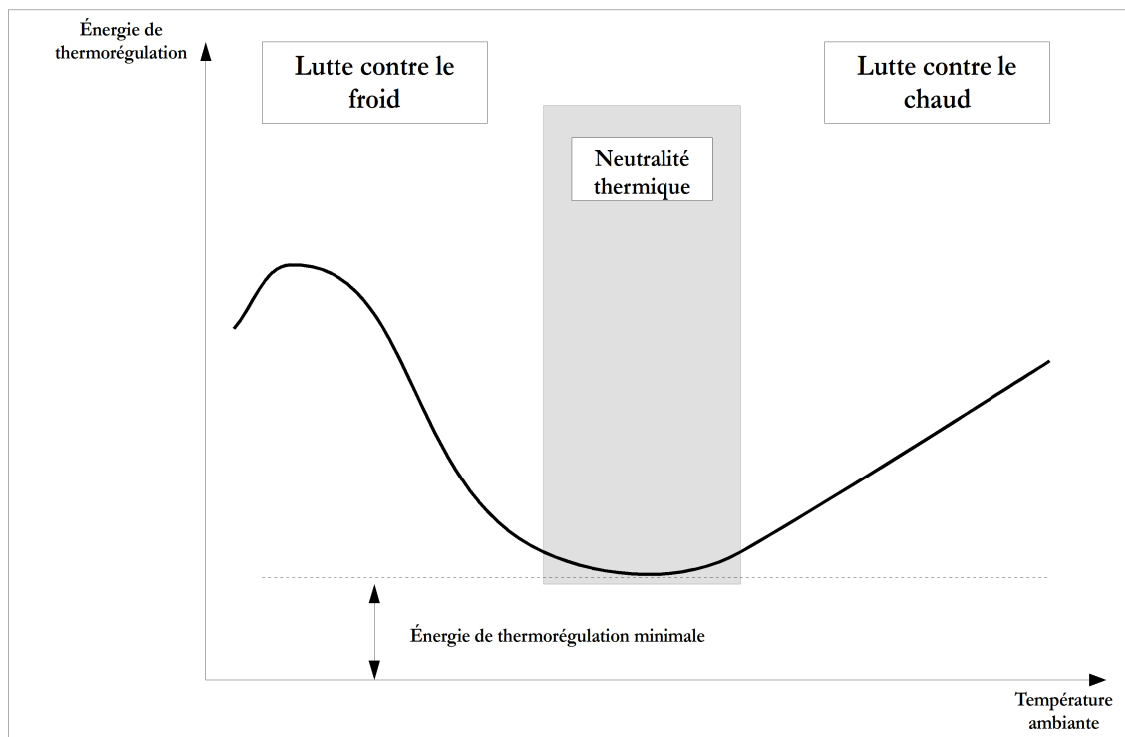
1. Mise en jeu des mécanismes de compensations

Les mammifères sont des organismes homéothermes, c'est à dire qu'ils possèdent un mécanisme de régulation capable de maintenir une température cible constante. Chez l'Homme, la température moyenne est de 37,4°C, avec quelques variations suivant les organes [43]. Cette capacité à maintenir de manière extrêmement précise la température de l'organisme est permise par la mise en jeu d'un système détecteur couplé à des effecteurs. Lors de la production de chaleur, ces systèmes transforment une énergie mécanique ou chimique, en calories. En conditions physiologiques la mise en jeu de cette régulation intervient essentiellement lorsque la température ambiante sort d'une zone dite de neutralité thermique, dans laquelle l'énergie dépensée par la thermorégulation est minimale (figure 25).

En fonction des variations de température ambiante, les mécanismes mis en jeu vont dans le sens d'une thermogenèse ou d'une thermolyse.

Figure 25 : Énergie dépensée pour la thermorégulation en fonction de la température ambiante chez les homéothermes.

Adapté d'après [43].



a. Thermogenèse

La thermogenèse permet d'utiliser une partie du métabolisme de l'organisme dans le sens de la production de chaleur. Les deux acteurs principaux de cette thermogenèse sont le foie et les muscles.

1 Foie

Le foie est un acteur passif de la thermogenèse. En effet, il n'existe pas d'adaptation de son activité métabolique à la température ambiante. Du fait de son activité métabolique importante et de sa masse, cet organe produit une grande quantité de chaleur qui, grâce à sa disposition en aval de l'ensemble de la circulation sanguine abdominale (système porte), permet le réchauffement rapide d'une grande quantité de sang.

2 Muscle

Les muscles peuvent fournir une activité mécanique à l'origine d'une production calorifique importante. Cependant, l'exercice musculaire lié aux mouvements ne constitue pas un moyen efficace de produire de la chaleur du fait de la fatigue occasionnée. Le muscle peut aussi produire une autre activité mécanique, dite de frisson, à des fins de thermogenèse. Il s'agit d'un tétanos imparfait se traduisant par un rendement en énergie mécanique très faible mais très performant en terme d'énergie thermique. Le frissonnement intervient d'abord de manière intermittente, uniquement lors de l'inspiration puis s'installe de manière continue.

b. Thermolyse

La thermolyse intervient essentiellement sur les surfaces biologiques au contact de l'air ambiant. Ces surfaces sont principalement la peau et l'arbre respiratoire.

Les échanges thermiques se font alors essentiellement par perte de chaleur sensible ou non perceptible.

1 Perte de chaleur sensible

Cette perte de chaleur se fait essentiellement par conduction ou par convection.

La conduction thermique est un transfert de calories existant entre deux corps en contact. Lors de la thermolyse, la conduction intervient relativement peu dans l'air du fait de la très faible conductivité de ce fluide. La conduction peut cependant jouer un rôle important au niveau du contact avec les surfaces d'appui (table d'examen métallique par exemple).

La convection entraîne une perte de chaleur par des mouvements moléculaires autour de

l'organisme. Ce phénomène peut entraîner une déperdition importante lorsque la couche d'air au contact du corps est renouvelée rapidement. Le hérissément des poils ou des plumes limite cette déperdition.

2 Perte de chaleur latente

La perte de chaleur latente est un phénomène dû à l'évaporation de l'eau qui cause une perte d'environ 0,5 cal/g d'eau évaporée. Cela intervient au niveau cutané, par le phénomène de sudation mais aussi au niveau respiratoire par l'excrétion d'eau sous forme de vapeur lors des échanges respiratoires.

La thermolyse peut être modulée en fonction de la température extérieure. L'acteur principal de cette modulation est la modification de la répartition du sang périphérique par vasodilatation ou vasoconstriction périphérique.

2. Déterminisme de la thermorégulation

Les changements environnementaux peuvent être à l'origine d'une régulation thermique. Pour la thermogénèse, il peut s'agir d'une chute de la température externe, de la température interne ou de la présence de facteurs pyrogènes dans le tissu adipeux brun, le cœur ou les muscles striés squelettiques. Cette thermorégulation se fait alors par l'intermédiaire des systèmes nerveux et hormonaux qui jouent un rôle dans l'intégration du signal de température et dans la mise en jeu d'une réponse adaptée.

a. Récepteur centraux

Il existe une population de neurones centraux impliquée dans la thermorégulation au niveau de la zone pré-optique, en région caudale de l'hypothalamus. Ces neurones modifient leur activité en fonction des variations de températures et réalisent une sommation des signaux reçus par les différents neurones périphériques afférents. Parmi cette population, on distingue des neurones sensibles au chaud et d'autres sensibles au froid. D'autres neurones sensibles aux variations de température ont aussi été mis en évidence dans la moelle et la zone réticulée. Ils sont en relation avec les neurones hypothalamiques [43 ; 123].

b. Récepteurs périphérique et intégration

On trouve de nombreux neurones impliqués dans la perception de la température, à la fois externe et interne. Ces neurones transmettent l'information de la périphérie aux centres intégrateurs [43]. On

distingue deux voies afférentes aux centres intégrateurs. La voie impliquant le faisceau spino-thalamique qui, après un relais dans le thalamus se projette jusqu'au cortex somato-sensoriel [123]. Cette voie intervient essentiellement dans la perception consciente et la discrimination de la température par l'organisme. L'autre voie, mettant en jeu le noyau parabrachial intervient dans la transmission de l'influx au niveau de la zone péri-optique.

L'hypothalamus joue donc un rôle de sommation des différents stimulus des neurones afférents. En 1965, Hammel a mis au point un modèle décrivant le mode de cette synthèse d'information. Il semble que l'hypothalamus intègre les informations provenant des récepteurs périphériques grâce à un réseau complexe de neurones sensibles et de neurones insensibles à la température. L'ensemble de ces signaux aboutit à une information unique simple, issue de la sommation des signaux provenant des thermorécepteurs, transmise aux effecteurs des différentes modalités de thermorégulation [70].

3. Effets métaboliques de l'hypothermie

L'hypothermie accidentelle entraîne la mise en jeu de réactions de thermogénèse comme le frissonnement, par exemple. Cette activité musculaire, très coûteuse en énergie est à l'origine d'une hausse des besoins métaboliques. Cependant ces réflexes n'interviennent pas chez des patients anesthésiés. La baisse de la température corporelle est alors un facteur diminuant de manière globale le métabolisme [20]. En effet, l'essentiel des réactions enzymatiques est ralenti lors de la baisse de la température. Ainsi, il a été montré que l'hypothermie diminuait la consommation d'O₂, de glucose et la production de CO₂ dans les différents organes. Par exemple, le métabolisme cérébral décroît d'environ 6-7 % pour chaque degré Celsius de diminution de la température corporelle [118].

4. Effets cardiovasculaires de l'hypothermie

L'hypothermie déclenche la mise en jeu des mécanismes de thermogénèse et de limitation de la thermolyse. Le principal effet sur le système vasculaire est alors une vasoconstriction périphérique. Au niveau cérébral, cette vasoconstriction entraîne une baisse de la perfusion cérébrale, ce qui entraîne une baisse de la pression intracrânienne. C'est ce mécanisme qui est en partie à l'origine de la protection fournie par l'hypothermie thérapeutique lors de traumatisme crânien, en diminuant l'apparition de convulsions notamment [20 ; 176].

La vasoconstriction périphérique généralisée entraîne quant à elle une hausse des résistances périphériques globales.

En ce qui concerne le cœur, les effets hémodynamiques de l'hypothermie thérapeutique dépendent de la température atteinte. L'hypothermie induit un ralentissement de la conduction électrique qui mène et à une bradycardie corrélée à la baisse de la température [19]. On estime que cette

bradycardie entraîne une baisse du débit cardiaque d'environ 7% pour chaque degré de diminution de la température corporelle, même si le volume d'éjection systolique est conservé du fait de l'augmentation du temps de remplissage. Pour des températures inférieures à 28°C, l'hypothermie est très délétère chez tous les mammifères et cause un arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire spontanée. Cette caractéristique est d'ailleurs utilisée lors d'interventions chirurgicales à cœur arrêté pour réaliser la cardioplégie froide. Inversement, l'hypothermie modérée ou légère est très bien tolérée par le cœur.

5. Effets de l'hypothermie sur les autres organes

L'hypothermie induit une augmentation du flux sanguin rénal et une diminution de la réabsorption ionique au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé [20]. Ces deux facteurs ont pour effet une augmentation de la diurèse [22].

Au niveau du système respiratoire, l'hypothermie, en induisant une baisse de la consommation d'O₂ et une baisse de la production de CO₂, entraîne une diminution de la stimulation des centres respiratoires. Il s'ensuit alors une bradypnée. Les pressions partielles en O₂ et CO₂ restent dans une gamme normale [20].

L'hypothermie induit aussi une baisse transitoire de la motilité du tube digestif [20].

6. Effets biochimiques de l'hypothermie

L'hypothermie entraîne aussi des variations biochimiques avec une augmentation de la concentration concentration intra-cellulaire du potassium qui, associée aux effets rénaux, peut mener à une hypokaliémie sévère [96]. A l'inverse, l'hypothermie entraîne une hyperglycémie liée à une baisse du taux d'insuline, probable conséquence du relargage de catécholamines [49]. Du fait de la baisse du métabolisme induit par l'hypothermie, on observe aussi une baisse de la PCO₂ et une hausse de la PO₂ sanguines. Ces paramètres doivent être interprétés avec prudence compte tenu de la dépendance à la température de la solubilité de ces différents gaz dans le sang.

En conclusion, les Mammifères homéothermes possèdent la capacité de réguler leur température corporelle indépendamment de la température extérieure. Cette capacité met en jeu une série d'effecteurs qui, dans le cadre de l'hypothermie, aboutissent à une répartition modifiée des flux sanguins (vasoconstriction par exemple) et au frissonnement. En dehors des réactions actives entraînées par l'hypothermie, l'abaissement de la température corporelle est à l'origine d'une série de changements passifs liés à la nature biochimique des molécules composant l'organisme. Ainsi, en raison d'un abaissement de la vitesse de réactions métaboliques, l'hypothermie thérapeutique décroît le métabolisme et la consommation d'O₂. Ces effets sont aussi responsable d'une série d'événements protecteurs à l'origine du concept d'hypothermie thérapeutique.

C. Le rôle protecteur de l'hypothermie thérapeutique

L'intérêt potentiel de l'induction d'une l'hypothermie thérapeutique est considérée depuis des décennies. Même si son utilisation n'est aujourd'hui clairement recommandée que dans le cadre spécifique de l'arrêt cardiaque, de nombreuses autres applications d'une telle hypothermie ont été proposées.

1. Fenêtre de protection

Dans le cadre de l'arrêt cardiaque, de nombreuses études expérimentales ont montré que la protection fournie par l'hypothermie thérapeutique intervenait à la fois lorsque l'hypothermie était instaurée avant la RCP [1 ; 86 ; 190], pendant [98 ; 190] ou même après la réanimation cardio-pulmonaire [1 ; 39 ; 99]. Ces données suggèrent cependant que le bénéfice conféré dépend directement de la précocité d'instauration de cette hypothermie. Ainsi, l'étude de Jia *et al.* a par exemple montré chez des rats soumis à 7 ou 9 minutes d'asphyxie, que la protection était significativement supérieure chez les animaux refroidis immédiatement après la réanimation cardio-pulmonaire par rapport à ceux dont le refroidissement était retardé d'une heure [87]. Nazari *et al.* ont montré de la même façon, chez des chiens soumis à un épisode de fibrillation ventriculaire, que la survie était significativement améliorée chez les animaux refroidis immédiatement après l'arrêt cardiaque par rapport à ceux refroidis 17 minutes plus tard [130]. Les données sont donc aujourd'hui consensuelles sur le fait qu'une hypothermie instaurée plus rapidement induit un bénéfice plus grand. L'instauration de l'hypothermie thérapeutique doit donc être la plus rapide possible.

La durée de l'épisode d'hypothermie est également un élément déterminant. Même si les recommandations préconisent une hypothermie de 24 à 36h [135], quelques études contestent aujourd'hui l'intérêt d'une durée aussi importante. En effet, l'étude de Ye *et al.* a montré que chez des rats soumis à un épisode d'hypothermie de 2, 5 ou 8 heures après un épisode de 8 minutes de fibrillation ventriculaire, le taux de survie à 72h était amélioré chez les animaux ayant subi la plus courte durée d'hypothermie [194]. La durée d'hypothermie idéale est donc, pour le moment, mal connue et les données divergent.

2. Application de l'hypothermie au décours d'un arrêt cardiaque

L'intérêt de l'hypothermie thérapeutique a été pressenti depuis de nombreuses années dans différentes situations pathologiques. La première démonstration réelle de son efficacité n'a eu lieu qu'en 2002, avec la publication de deux études cliniques prospectives utilisant l'hypothermie thérapeutique chez des patients comateux après le RACS [21 ; 167]. Ces études ont montré une

amélioration de la survie et une protection neurologique associée à l'induction d'une hypothermie thérapeutique modérée [21 ; 167]. De nombreuses autres études expérimentales et cliniques suggèrent que cette protection pourrait s'exprimer dans d'autres situations comme l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou le traumatisme crânien par exemple.

Après un arrêt cardiaque, l'hypothermie thérapeutique a montré un effet neuroprotecteur mais aussi un effet bénéfique sur les autres composantes du syndrome post-arrêt cardiaque comme la dysfonction cardiaque et la défaillance multiviscérale.

a. Neuroprotection

1 Arrêt cardiaque de type choquable

De nombreuses études expérimentales ont démontré un effet bénéfique de l'hypothermie thérapeutique sur la survie et la récupération neurologique après un arrêt cardiaque de type choquable. Expérimentalement, ces arrêts correspondent à l'induction d'une fibrillation ventriculaire par l'administration d'un courant électrique sur le cœur ou par « *pacing* » cardiaque. La neuroprotection conférée par l'hypothermie thérapeutique a été démontrée expérimentalement dans de nombreuses espèces comme le porc [85], le chien [86], le rat [194] ou encore le lapin [39]. Cet effet a été expérimentalement démontré lorsque l'hypothermie thérapeutique était instaurée avant [1 ; 86 ; 120], pendant [98] ou même après la réanimation cardio-pulmonaire [1 ; 99].

Ces données expérimentales ont été corroborées par les nombreuses études cliniques humaines menées chez des patients réanimés après un arrêt cardiaque de type choquable. L'étude *princeps* de Bernard *et al.* chez des patients réanimés après une fibrillation ventriculaire a permis de montrer que l'instauration d'une hypothermie thérapeutique pendant 12 à 24 heures permettait d'améliorer la récupération neurologique et la survie des patients [21]. De nombreuses autres études ont confirmé cet effet de l'hypothermie modérée sur la survie et la récupération post-arrêt cardiaque après fibrillation ventriculaire [167 ; 180].

2 Arrêt cardiaque de type non choquable

Au décours de l'arrêt cardiaque de type non choquable, les études expérimentales ou cliniques concernant l'hypothermie thérapeutique sont plus rares.

Expérimentalement, l'arrêt cardiaque de type non choquable peut être induit par administration de chlorure de potassium ou par un épisode d'asphyxie. Les études expérimentales ont été réalisées chez la souris [1 ; 195], le rat [25 ; 34] ou le porc [7]. Dans ce contexte, les études expérimentales sur l'hypothermie thérapeutique semblent indiquer l'existence d'un effet bénéfique [1 ; 34 ; 68 ; 195].

Les études cliniques sur l'hypothermie thérapeutique au décours d'un arrêt cardiaque

non-choquable semblent, en revanche, démontrer des résultats plus variables chez l'Homme [94]. Le nombre d'étude portant sur ce sujet est cependant très restreint. Certaines études semblent même montrer une absence d'effet bénéfique. C'est le cas de l'étude rétrospective de Dumas *et al.* publiée en 2011 [56]. Dans cette étude, 1145 patients ont été inclus et ont été répartis en deux groupes suivant le rythme initial de l'arrêt cardiaque : rythme choquable ou non choquable. La récupération neurologique a été évaluée chez les patients soumis à une hypothermie thérapeutique ou non pendant environ 24 heures. D'après les auteurs, la proportion de patients montrant une bonne récupération neurologique après l'hypothermie thérapeutique n'était pas améliorée (17%, vs 15% en l'absence d'hypothermie) après un arrêt cardiaque non choquable alors que cette même procédure produisait un effet bénéfique significatif après un arrêt cardiaque choquable, (44% vs 29% en l'absence d'hypothermie). A l'inverse, deux autres études de cohorte ont montré un effet bénéfique de l'hypothermie thérapeutique au décours d'un arrêt cardiaque non choquable, en terme de survie et de récupération neurologique [111 ; 166]. La première étude publiée par Lundbye *et al.* sur un effectif assez restreint (100 patients) a montré une amélioration significative de la survie chez les patients ayant subi une hypothermie par rapport aux patients normothermes (38% de survie versus 19%) [111]. La deuxième étude de Testori *et al.* portait sur 374 patients. Elle a montré une amélioration du pourcentage de patients montrant une bonne récupération neurologique après l'induction d'une hypothermie par rapport aux patients normothermes [94] (35% versus 23%).

b. Cardioprotection

La cardioprotection fournie par l'hypothermie thérapeutique est aujourd'hui largement étudiée dans le cadre de l'infarctus du myocarde. En effet, de très nombreuses études expérimentales et quelques études cliniques ont démontré l'existence de puissants effets cardioprotecteurs de l'hypothermie lors d'infarctus du myocarde. Le principal effet de l'hypothermie est alors d'induire une réduction significative de la taille de l'infarctus et une amélioration de la fonction cardiaque globale [40 ; 158 ; 168 ; 170]. Ces observations ont conduit à deux essais cliniques de grande envergure menés sur des patients souffrant d'infarctus du myocarde et refroidis par une thermode endovasculaire avant l'angioplastie percutanée. Il s'agit des études « *Cooling as Adjunctive Therapy to Percutaneous Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction* » (COOL-MI) [131] et « *Intravascular Cooling Adjunctive to Primary Coronary Intervention* » (ICE-IT) [67]. Ces essais cliniques portaient sur respectivement 357 et 228 patients. Au contraire de ce que les données préliminaires pouvaient présager, les tailles d'infarctus mesurées par « *Single Photon Emission Computed Tomography* » (SPECT) n'ont pas été significativement différentes dans les différents groupes hypotherme ou normotherme (COOL-MI : 13,8% vs 14,1% ; ICE-IT : 10,2% vs 13,2% du ventricule gauche). Cependant, il a été observé que dans les deux études, seule une très faible minorité de patients atteignait la température cible avant la reperfusion. Dans les sous-groupes de

patients refoidis plus rapidement (avant la reperfusion), les tailles d'infarctus étaient significativement réduite après hypothermie par rapport aux groupes témoins [132]. Cette seconde observation a alors permis de comprendre l'importance de la vitesse de refroidissement.

En dehors de l'étude de la cardioprotection régionale fournie par l'hypothermie thérapeutique dans le cadre de l'infarctus du myocarde, le rôle de l'hypothermie sur la fonction cardiaque dans le cadre du syndrome post-arrêt cardiaque est assez peu étudié. Il a cependant été montré qu'après un épisode de fibrillation ventriculaire chez le lapin, l'hypothermie thérapeutique modérée permettait une diminution de l'atteinte cardiaque se traduisant par une diminution du nombre de lésions histologiques et une baisse de la concentration de troponine I sanguine et de l'activité des caspases 3 myocardiques [39]. Une autre étude portant sur un modèle d'arrêt cardiaque asphyxique chez le rat a montré que l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique modérée permettait une diminution de la dysfonction cardiaque se traduisant notamment par une amélioration de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche [82]. D'autre part, les auteurs mettaient en évidence une activation des voies de survie des *Extracellular signal-Regulated Kinases (ERK)* et Akt au sein des myocytes du groupe hypotherme. Ces deux études suggèrent l'existence d'un effet protecteur de l'hypothermie thérapeutique vis à vis de la fonction cardiaque, en dehors de son rôle réducteur de la taille d'infarctus.

D. Mécanisme de la protection

Face à ces nombreux effets protecteurs de l'hypothermie thérapeutique, de nombreuses études ont tenté d'en découvrir les mécanismes. Il a par exemple été démontré que l'hypothermie influait sur le métabolisme, la production des ERO et la libération des acides aminés excitateurs. Les mécanismes à l'origine des effets cardio- et neuroprotecteurs de l'hypothermie thérapeutique restent cependant mal connus. Le mécanisme d'action de l'hypothermie thérapeutique a été principalement étudié dans le contexte de la préservation d'organe lors d'hypothermie profonde [10].

1. Mécanismes cardioprotecteurs

Le mécanisme d'action à l'origine de la cardioprotection conférée par l'hypothermie est probablement étroitement lié à son rôle sur le métabolisme et sur les vitesses des réactions enzymatiques. Lors de cardioplégie froide, l'hypothermie profonde entraîne ainsi une préservation énergétique majeure et limite les surcharges calcique et sodique liées à la déplétion énergétique [23]. Par ses actions sur les réserves d'ATP, sur les différentes surcharges ioniques et sur la formation des espèces réactives de l'oxygène, cette hypothermie profonde limite secondairement l'ouverture du pore de perméabilité de transition.

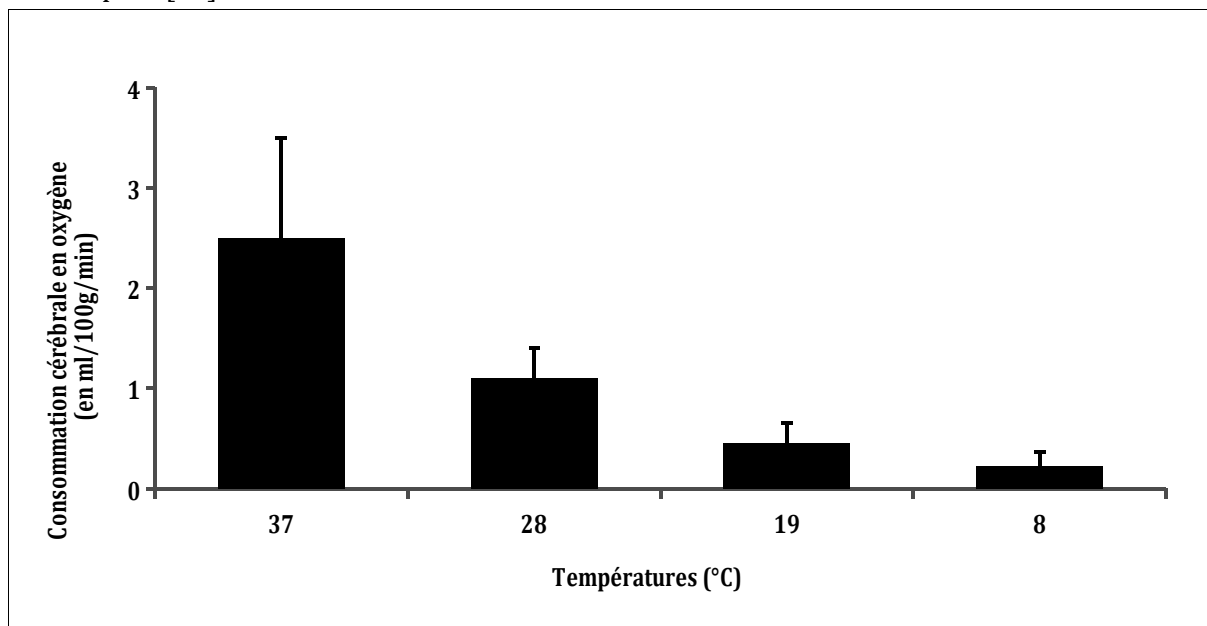
La préservation des stocks d'ATP ne semble cependant n'intervenir de manière significative que pour des valeurs de températures inférieures à 34°C. Lors d'hypothermie thérapeutique légère, les températures sont trop élevées pour que la simple préservation énergétique soit seule à l'origine de la protection conférée [127]. Il semble plutôt que la protection provienne d'une voie de signalisation propre à l'hypothermie. Il a en effet été montré par Ning *et al.* qu'une hypothermie modérée (30°C) favorisait l'expression de protéines impliquées dans les voies de la survie cellulaire et inhibait l'induction de la protéine p53 [128]. Il a aussi été montré sur des cœurs isolés de lapins que l'effet réducteur de la taille d'infarctus conférée par une hypothermie légère pouvait être aboli par l'inhibition pharmacologique de la voie des ERK [193]. D'autres études ont montré un effet de l'hypothermie sur d'autres voies de signalisation cellulaire connues pour être impliquées dans les phénomènes de cardioprotection comme les voies des PKC- ϵ , NO, Akt et mTOR [171]. L'hypothermie thérapeutique modérée a aussi montré un effet protecteurs vis à vis de la formation des ERO sur un modèle d'occlusion coronaire de cœur isolé de rat [169].

Ainsi, même si l'hypothermie a montré des effets sur le métabolisme cellulaire global et sur des voies de signalisation impliquées dans la survie cellulaire, les modalités exactes de leurs activations sont encore mal connues.

2. Mécanismes neuroprotecteurs

Le premier effet historiquement décrit comme à l'origine de l'effet neuroprotecteur de l'hypothermie est le ralentissement du métabolisme cérébral comme illustré par la figure 26. Il a ainsi été montré que chaque diminution de 1°C de la température cérébrale se traduisait par une diminution du métabolisme cérébral de 6-7% [58 ; 118].

Figure 26 : Influence de la température corporelle sur la consommation cérébrale d'oxygène chez le porc [58].



La capacité du cerveau à s'autoréguler en fonction des besoins métaboliques a été utilisée par Ehrlich *et al.* pour démontrer dans un modèle d'hypothermie chez le porc que la baisse de température entraînait une diminution importante du flux sanguin cérébral [58].

Il a aussi été démontré que l'hypothermie modérée permettait une diminution du relargage d'acides aminés excitateurs [164]. Ainsi Takata *et al.* ont démontré dans un modèle expérimental d'arrêt cardiaque chez le rat, que l'hypothermie thérapeutique entraînait une suppression de l'élévation des concentrations extracellulaires en glutamate [164]. Cependant, ce blocage de l'élévation de la concentration en glutamate ne semble intervenir que lorsque l'hypothermie est initiée très rapidement après le début de la RCP. Cela semblerait indiquer que l'hypothermie thérapeutique nécessite, pour une neuro-protection maximale d'être initiée le plus tôt possible.

D'autres études ont par ailleurs montré que l'hypothermie pouvait également interrompre l'activation des voies de l'apoptose et inhiber ainsi les lésions cellulaires [191]. Il a ainsi été montré dans un modèle d'arrêt cardiaque chez le porc que l'hypothermie thérapeutique diminuait l'activation des gènes pro-apoptotiques Bax et Bcl-2 [121].

Le tableau 4 résume les différents effets neuroprotecteurs de l'hypothermie [52].

Tableau 4 : Synthèse des effets neuroprotecteurs induits par l'hypothermie après un arrêt cardiaque.

(D'après [52])

Mécanisme protecteur	Effet bénéfique cérébral	Délai d'apparition post arrêt cardiaque
Diminution de la demande métabolique centrale	Diminution de 6-10% de la consommation d'oxygène pour chaque diminution de 1°C	Plusieurs heures à quelques jours
Diminution des ERO	Réduction des lésions induites pas le stress oxydant	Plusieurs à plusieurs jours
Diminution de l'excitotoxicité	Inhibition de la synthèse et du relargage de certains acides aminés excitateurs	Quelques secondes jusqu'à 72h
Stabilisation des membranes	Limitation de l'acidose intracellulaire	Quelques 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	Limiter la synthèse de cytokines	Depuis la première heure jusqu'à 5 jours
Protection vis-à-vis de l'apoptose	Blocage ou retard des réactions enzymatiques à l'origine de la mort neuronale	Plusieurs heures à plusieurs jours voire semaines
Limitation de l'altération de la barrière hémato-méningée	Diminution de l'œdème cérébrale et de l'hypertension intra-crânienne	Plusieurs heures à plusieurs jours
Effets anticoagulants	Limite la formation de microthrombi et du phénomène de no-reflow	Quelques minutes à quelques jours
Effet antiepileptique		Quelques heures à plusieurs jours

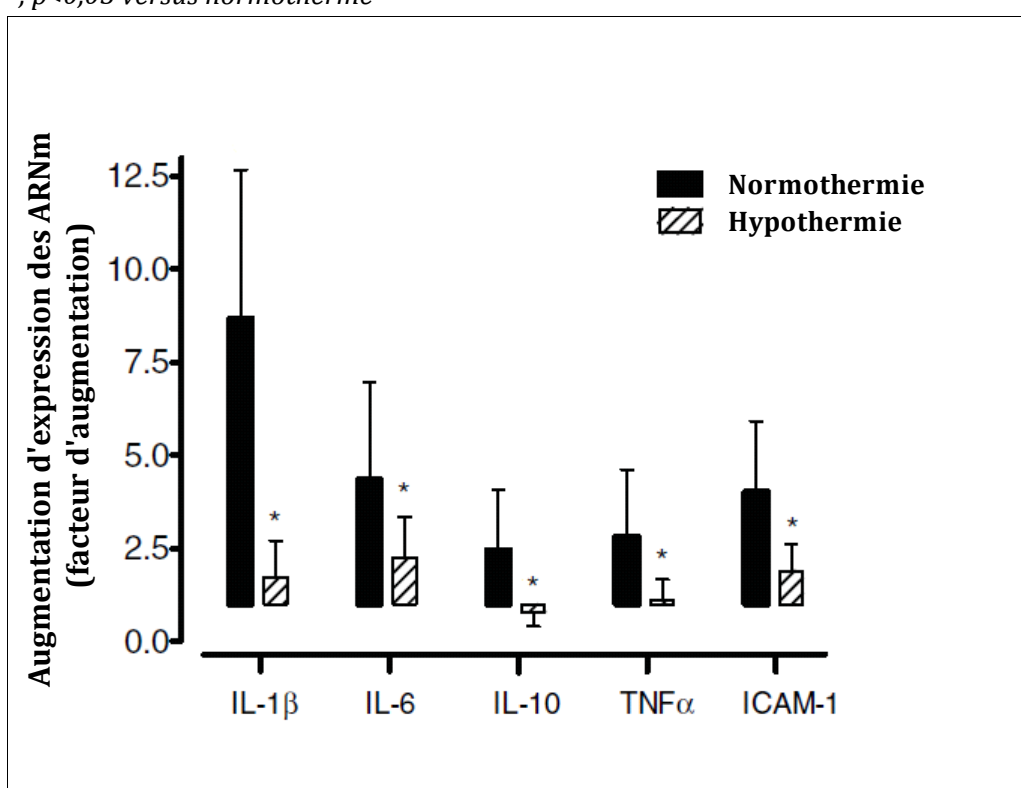
3. Mécanismes protecteurs vis-à-vis de l'inflammation

L'hypothermie thérapeutique semble aussi agir sur le syndrome *sepsis-like* décrit au décours d'un arrêt cardiaque. Même si certains résultats sur ce sujet sont contradictoires, il semble que l'hypothermie ait un effet anti-inflammatoire lors du syndrome post-arrêt cardiaque. Une étude de Meybohm *et al.* portant sur un modèle d'arrêt cardiaque chez le porc a ainsi montré une modulation par l'hypothermie de la réponse inflammatoire cérébrale [121].

Figure 27 : Comparaison des niveaux d'expression cérébrale de différentes cytokines pro-inflammatoires en conditions normothermes ou hypothermes.

(D'après [121])

*, $p < 0,05$ versus normotherme



Ainsi, il semble que l'action de l'hypothermie thérapeutique induise une modulation, au moins au niveau cérébral, de l'expression des cytokines comme l'IL-6, l'IL-8 ou encore le TNF α . Cependant, une autre étude publiée par Callaway *et al.* a montré, dans un modèle d'arrêt cardiaque de rat, que les taux de cytokines circulantes n'étaient pas diminués par l'hypothermie thérapeutique [30].

En conclusion, l'hypothermie, par son rôle sur les différentes voie métaboliques est à l'origine d'une protection sur le syndrome d'ischémie reperfusion et le syndrome post-arrêt cardiaque. Cette protection semble s'exercer à la fois sur la dysfonction myocardique, la dysfonction cérébrale et la réponse inflammatoire bien que les mécanismes exacts à l'origine de cette protection soient encore mal connus.

E. Modalités de refroidissement

La gestion d'un protocole d'hypothermie se divise en trois phases : l'induction, le maintien et le réchauffement [139]. L'induction a pour but de faire baisser la température corporelle au-dessous de 34°C le plus rapidement possible. La mise en place d'un tel protocole nécessite l'utilisation d'un blocage neuromusculaire associé à une sédation adéquate permettant l'inhibition du phénomène de frissonnement. L'objectif de la phase de maintien de l'hypothermie est de contrôler les fluctuations de températures (0,5°C maximum). Enfin, le réchauffement doit être lent et contrôlé. Des études expérimentales ont montré qu'un réchauffement trop rapide affectait défavorablement le pronostic [116].

Les méthodes de refroidissement peuvent être invasives ou non invasives.

1. Méthodes non invasives

Chez l'Homme, le procédé le plus simple pour refroidir un patient consiste à instaurer un refroidissement externe par application de couvertures froides directement sur la surface de la peau [173]. Le refroidissement externe peut aussi être réalisé avec des dispositifs plus perfectionnés comme des combinaisons externes utilisant du gel de contact adhérent sur la peau du patient et étant refroidis par renouvellement continu de fluide comme le système ARCTIC SUN® illustré par la figure 28 [71]. Le refroidissement externe, qu'il soit réalisé à l'aide de couvertures froides conventionnelles ou de combinaisons présente cependant l'inconvénient de nécessiter plusieurs heures pour atteindre la température centrale de 32°C. En effet, dans une étude de 2010, Heard *et al.* ont montré que les patients n'atteignaient la température cible qu'en environ 240 min pour le groupe à refroidissement standard et 190 min pour celui refroidi par le système ARCTIC SUN® [71]. Ainsi, même si la combinaison refroidissante améliore la vitesse de refroidissement, les durées nécessaires pour atteindre la température cible restent considérables.

Figure 28 : Illustration de l'utilisation du système ARCTIC SUN® sur un patient.



Une autre méthode de refroidissement consiste en l'administration de perfusion de chlorure de sodium à 4°C par voie intraveineuse, à la dose de 30 mL/kg [140]. Cela permet d'obtenir une vitesse de refroidissement plus rapide que le refroidissement conventionnel (1,5 contre 1,2°C/h) mais ne permet en revanche pas un maintien de l'hypothermie sur le long terme compte tenu de la modification de la volémie engendrée [71].

2. Méthodes invasives

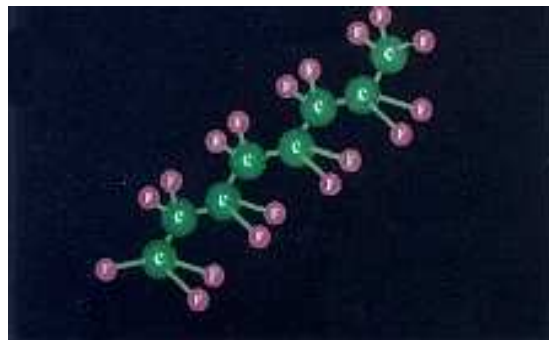
Les méthodes invasives sont assez difficiles à mettre en place précocement dans la prise en charge des patients réanimés d'un arrêt cardiaque extra-hospitalier. Il s'agit de la mise en place de thermodes endovasculaires refroidissantes dans les veines jugulaires et fémorales. Le refroidissement reste tout de même assez lent (de l'ordre de plusieurs heures pour atteindre 32°C) [187]. Ce procédé présente aussi des risques d'infection et de thrombus non négligeables.

La deuxième méthode, la plus rapide mais aussi la plus invasive, consiste en la mise en place d'une circulation extra-corporelle avec tous les risques inhérents à ce procédé [155]. La réalisation d'une circulation extra-corporelle à visée hypothermisante semble donc très difficile à réaliser dans le cadre de l'arrêt cardiaque extra-hospitalier.

3. Utilisation des perfluorocarbones

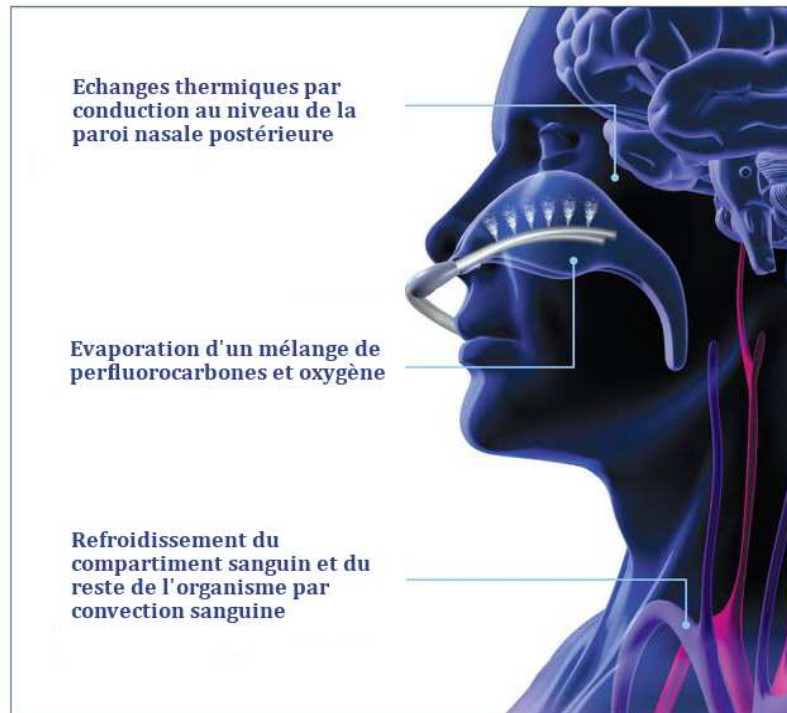
Depuis quelques années, de nouvelles méthodes d'induction d'une hypothermie ont été développées à partir de molécules connues leurs propriétés physioco-chimiques et leurs bonne conductivité thermique. Il s'agit des perfluorocarbones (PFC) (figure 29). Il s'agit d'hydrocarbures dont l'ensemble ou la plupart des atomes d'oxygène ont été substitués par du fluor. Les PFC liquides présentent une densité élevée et une très faible tension de surface. Dans l'organisme, les PFC sont peu biotransformés et présentent une excellente innocuité. Ils présentent une très forte solubilité pour l'O₂ et le CO₂.

Figure 29 : Illustration de la structure chimique du perflorodecalin



Ces liquides ont été utilisés pour induire un refroidissement selon deux modalités très différentes. La première consiste à induire un refroidissement par évaporation intranasale de perfluorocarbones mélangés à de l'oxygène grâce au système RhinoChill® illustré par la figure 30 [148]. Ce procédé présente l'avantage d'être très peu invasif et de ne pas nécessiter de compétences particulières pour son utilisation. Il peut être utilisé très facilement, y compris lors du transport du patient vers l'hôpital par les services de secours. Cela permet une initiation de l'hypothermie de manière très précoce. A ces avantages s'opposent quelques limites que sont le fait que le refroidissement fourni concerne essentiellement le cerveau. Le reste de l'organisme est maintenu à une température quasiment normale et l'effet bénéfique de l'hypothermie au niveau cardiaque et général est moindre. Par ailleurs, le refroidissement conféré par cette méthode est tout de même assez lent puisque la température tympanique (permettant une approximation de la température cérébrale) ne décroît qu'au rythme de 1,7°C par heure avec ce procédé.

Figure 30 : Illustration schématique du mode de fonctionnement du système RhinoChill® (d'après [148])



La deuxième application des perfluorocarbones dans le cadre de l'hypothermie est la ventilation liquide totale (VLT) qui fait l'objet du chapitre suivant.

L'hypothermie a toujours semblé présenter un intérêt thérapeutique depuis les prémices de son utilisation au début du XIX^{ème} siècle. Cependant, depuis la publication de deux études cliniques parues en 2002, l'hypothermie thérapeutique est aujourd'hui reconnue pour ses propriétés neuro- et cardioprotectrices lors de syndrome post-arrêt cardiaque. Ces bénéfices sont aussi décrits dans diverses situations comme l'accident vasculaire cérébral, le traumatisme crânien ou même l'infarctus du myocarde. Son utilisation lors de la gestion du syndrome post-arrêt cardiaque est aujourd'hui recommandée par les *guidelines* des sociétés savantes de réanimation. Il est admis que son instauration doit être la plus précoce possible de manière à garantir un bénéfice maximal. Afin d'induire une hypothermie, de nombreuses solutions existent mais la plupart ne permettent pas un refroidissement suffisamment rapide pour assurer une protection maximale. La ventilation liquide totale comme procédure hypothermisante pourrait répondre à ces critères de rapidité de mise en œuvre.

Rapport-Gratuit.com

VENTILATION

LIQUIDE

A. Historique

En 1966, Clark et Gollan ont montré que, grâce à ses propriétés de solubilité de l'oxygène et du dioxyde de carbone, les PFC étaient en mesure de constituer un support de respiration adéquat, en remplacement d'un gaz comme l'air au sein des poumons de souris et de chats [41] (figure 31).

Figure 31 : Photographie d'une souris totalement immergée dans un perfluorocarbure au-dessus duquel nagent des poissons dans de l'eau.

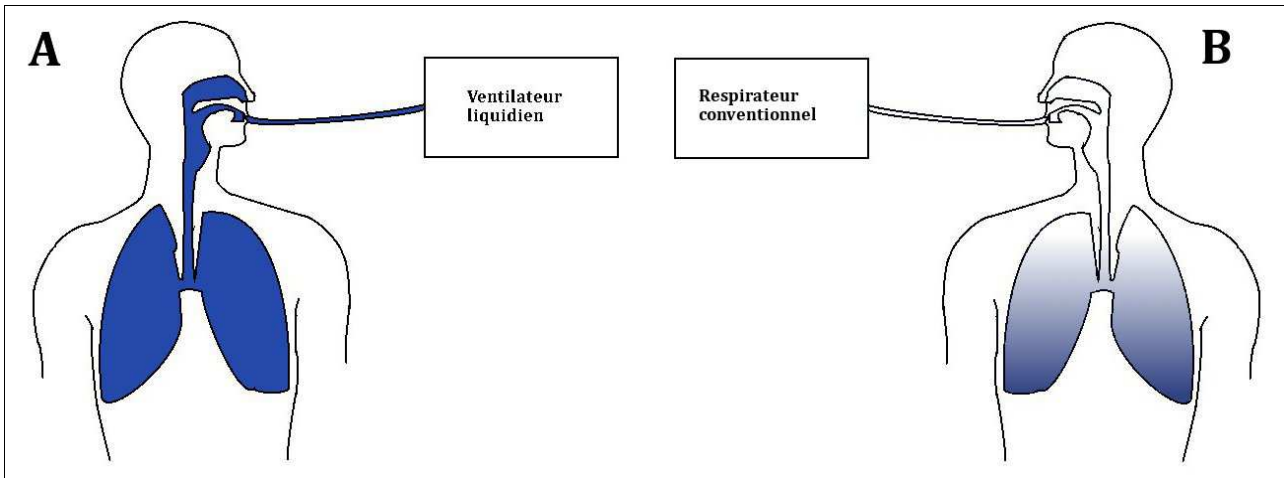
Figure adaptée de Clark et Gollan [41]



Parmi ces premières expériences, il est apparu que la ventilation liquide ne pouvait être réalisée, pour des raisons éthiques et pratiques, que chez des animaux anesthésiés. Sa mise en place peut se faire selon deux modalités : les ventilations liquides partielle (VLP) ou totale (VLT). La ventilation liquide partielle consiste à ventiler un animal préalablement anesthésié avec un ventilateur conventionnel après avoir rempli les poumons avec des perfluorocarbures par voie intra-trachéale. La ventilation liquide totale est une procédure consistant à remplir complètement les poumons et la trachée par des perfluorocarbures. Les PFC sont ensuite aspirés et réinstallés par un ventilateur liquidien spécifique. Les deux modalités de ventilation liquidienne sont illustrées par la figure 32.

Figure 32 : Représentation schématique du mode de fonctionnement de la ventilation liquide totale (A) et de la ventilation liquide partielle (B).

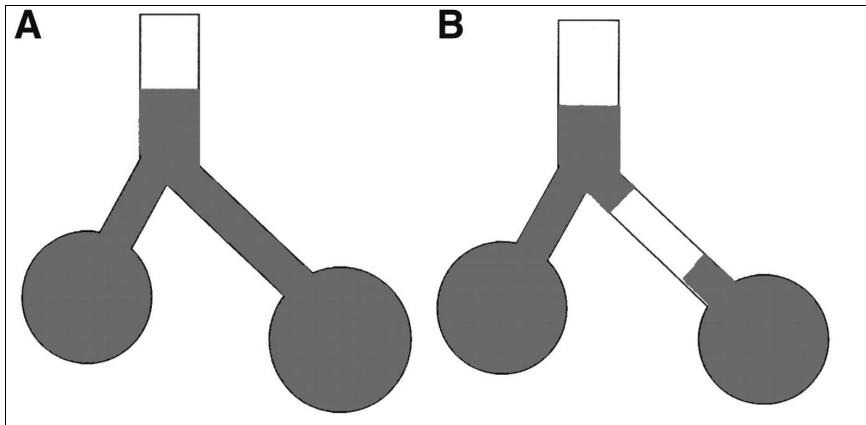
La couleur bleue représentant les perfluorocarbones.



La VLP a connu un développement important ces vingt dernières années, tant sur le plan expérimental que clinique dans la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire. Le remplissage des poumons par le PFC modifie l'interface pulmonaire entre l'air et le surfactant, ce qui est notamment bénéfique en cas de déficit congénital ou acquis en surfactant pulmonaire. Compte tenu de la densité importante de ces PFC, les territoires collabés sont plus facilement recrutés et la surface d'échange pulmonaire s'en trouve majorée. La VLP présente cependant quelques désavantages, notamment dans le fait que la haute volatilité de certains PFC nécessite le réajustement constant de la quantité de ces liquides dans les poumons. Il s'ensuit que les volumes instillés sont difficilement maîtrisés, cela pouvant conduire à des volotraumatismes. Un autre inconvénient est le phénomène de « *trapping* » illustré schématiquement par la figure 33. Ce phénomène a été décrit récemment par imagerie à résonance magnétique sur des poumons de rat lors d'un épisode de ventilation liquide [149]. Il est lié à la nature assymétrique des bronchioles et alvéoles. Lors de VLP, ce phénomène se traduit par la séquestration, au sein des zones les plus distales de l'arbre pulmonaire, de bulles de gaz. Ces bulles piégées dans les bronchioles entraînent alors une diminution du territoire alvéolaire efficace en empêchant la circulation de PFC dans les alvéoles en aval de la bulle.

Figure 33 : Représentation schématique du phénomène de « *trapping* ».

Le remplissage normal est présenté en A. Le « *trapping* » de bulle d'air entraînant une diminution de la surface alvéolaire efficace est illustré en B.



La ventilation liquide totale quant à elle, n'a été quasiment réalisée que dans le cadre de l'expérimentation animale. Sa mise en place nécessite l'utilisation d'un ventilateur liquidien spécifique permettant un contrôle fin des pressions pulmonaires et des volumes instillés. A ce jour de nombreux prototypes sont disponibles dans des centres de recherche mais aucun n'est disponible en clinique humaine ou vétérinaire comme illustré par la figure 34.

Figure 34 : Photographie du prototype de ventilateur liquidien INOLIVENT®



B. Applications

1. Syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né

L'une des principales causes de mortalité néonatale est l'apparition d'une détresse respiratoire sévère du fait d'une immaturité pulmonaire associée à une carence en surfactant. Grâce à la faible tension de surface des PFC, il a été montré expérimentalement que leur instillation intra-pulmonaire permettait d'améliorer les échanges par substitution du surfactant. De nombreuses études expérimentales et cliniques se sont intéressées à démontrer l'effet de la ventilation liquide partielle ou totale dans ce cadre physiopathologique.

a. Ventilation liquide partielle

Dans l'étude d'Al-Rahmani *et al.*, un syndrome de détresse respiratoire aiguë a été induit par lavage pulmonaire au chlorure de sodium (0,9%) chez des lapins de 7 à 9 semaines [6]. Dès l'apparition de la dysfonction respiratoire, les animaux ont été soumis à une ventilation liquide partielle en comparaison d'un groupe témoin soumis à une ventilation mécanique conventionnelle. Les auteurs ont démontré que la VLP améliorait de manière significative, la compliance pulmonaire et les échanges gazeux. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études expérimentales chez le lapin ou l'agneau [78 ; 105].

Ces résultats expérimentaux encourageants ont conduit à la mise en place d'études cliniques de VLP chez des patients prématurés [64 ; 104]. Ainsi, Leach *et al.* ont montré qu'un épisode de ventilation liquide partielle d'une durée de 1 à 3 heures améliorait significativement la compliance pulmonaire et les échanges gazeux chez ces patients. Le taux de survie global s'en trouvait lui aussi amélioré (8 sur 10) alors même que le pronostic était jugé très sombre [104].

Le développement de la VLP dans le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né n'a cependant pas été poursuivi en raison des échecs répétés de la VLP chez l'adulte.

b. Ventilation liquide totale

Quelques études ont également évalué l'effet de la ventilation liquide totale dans des modèles animaux de dysfonction respiratoire [77 ; 138]. Ces études aboutissent à des conclusions similaires à celles obtenues par la VLP et montrent une amélioration des échanges gazeux et de la compliance pulmonaire. La mise au point de modèles mathématiques prédictifs de dysfonction respiratoire ont montré que ces améliorations étaient principalement dues à une abolition de l'interface liquide-air, à un recrutement des territoires pulmonaires collabés et à la stabilisation des alvéoles lésées par les PFC [46].

Même s'il est aujourd'hui difficile de réaliser une VLT chez l'Homme en raison de l'absence de

ventilateur liquidien adapté, une étude a été conduite en 1990 sur des nouveaux-nés prématurés [65]. La VLT y était instaurée par simple gravité, sans ventilateur spécifique. Cette étude a montré une amélioration de la saturation sanguine en O₂ et une amélioration de la compliance pulmonaire. Cette étude n'a été réalisée que chez un petit nombre de patients.

2. Syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) représente une atteinte fréquente chez l'adulte. Même si la physiopathologie impliquant une inflammation chronique de l'épithélium des voies respiratoires associées à un œdème pulmonaire diffère de celle du syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, cette atteinte se caractérise par une baisse de la compliance pulmonaire, une atéléctasie et une perte de surfactant [181]. L'effet de la VLP et de la VLT ont alors été étudiés dans ce syndrome

a. Ventilation liquide partielle

Les résultats prometteurs obtenus lors de VLP sur des modèles de SDRA animaux [75 ; 147] ont conduit à la mise en place d'un certain nombre d'études cliniques. La principale étude promue par le laboratoire Alliance a inclus 500 patients d'Amérique du Nord et d'Europe dans cette étude de phase II/III. Cette étude n'a cependant pas permis de montrer une amélioration du taux de survie après l'épisode de VLP par rapport aux patients ventilés de manière conventionnelle. Ces observations ont été associées à une augmentation de l'incidence des volo- et barotraumatismes avec épanchement pleural du PFC [188]. Cette étude a été l'une des causes de l'abandon, à la fin des années 90 de l'investigation de la ventilation liquide dans le cadre du SDRA et de la détresse respiratoire néonatale.

b. Ventilation liquide totale

Aucun essai clinique concernant la VLT n'a été entrepris dans le cadre du SDRA chez l'adulte, du fait de l'absence de ventilateur liquidien adapté.

3. Hypothermie thérapeutique

La ventilation liquide par des perfluorocarbones semble présenter d'autres applications que celles détaillées précédemment. En effet, il a été proposé au début des années 1980, que le territoire pulmonaire puisse permettre une régulation fine de la température. Le poumon représente en effet un vaste territoire d'échanges sanguins. Cette caractéristique est associée au fait que cet organe possède le débit sanguin le plus élevé de l'organisme sans aucune possibilité d'autorégulation puisqu'à chaque cycle cardiaque, il reçoit l'ensemble du débit cardiaque droit (équivalent au débit cardiaque gauche).

Cette application n'est encore qu'au stade expérimental.

En 1984, Shaffer *et al.* ont montré que la température de chats anesthésiés pouvait être diminuée jusqu'à 30°C en quelques dizaines de minutes lors de VLT [159]. D'autres études chez le lapin ont montré que les lavages par des PFC ou la VLP pouvait être à l'origine d'un refroidissement à une vitesse plus faible que celle obtenue par la VLT (passage de 38°C à 35°C en 38 minutes par VLP vs passage de 38°C à 32°C en 5 minutes par VLT) [192].

La ventilation liquide totale a aussi été testée dans un modèle d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire chez le lapin. En 2011, l'étude de Chenoune *et al.* a ainsi montré que la ventilation liquide totale hypothermisante, en induisant un refroidissement ultra-rapide, permettait une hypothermie fournissant une très puissante cardio- et neuro-protection lors de syndrome post-arrêt cardiaque [39].

La ventilation liquide par les perfluorocarbones semble donc être une méthode relativement peu invasive et aux effets secondaires limités. Initialement développée dans le cadre de la dysfonction respiratoire par défaut de surfactant ou dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë, cette ventilation liquide représente un moyen «d'utiliser» le poumon comme échangeur thermique tout en maintenant les échanges gazeux normaux et ainsi d'induire un refroidissement ultra-rapide. Cette application éventuelle de la ventilation liquide totale hypothermisante dans la prévention du syndrome post-arrêt cardiaque n'est encore au stade expérimental mais les résultats obtenus dans un modèle de fibrillation ventriculaire chez le lapin semblent prometteurs pour cet usage.

Rapport-Gratuit.com

SECONDE PARTIE :
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

A. Introduction

La prise en charge des patients ayant présenté un arrêt cardiaque extrahospitalier constitue un enjeu majeur de santé publique dans les pays industrialisés. En Europe, l'incidence de cette affection atteint environ 700 000 cas par an. Malgré la mise en place précoce d'une réanimation cardiopulmonaire et la reprise fréquente d'une activité cardiaque spontanée (RACS), la mortalité reste considérable compte tenu d'une atteinte multi-viscérale au décours de la réanimation. Cette atteinte, dénommée « syndrome post-arrêt cardiaque », se caractérise par une défaillance hémodynamique, des séquelles neurologiques et une réaction inflammatoire systémique (« sepsis-like »)[3]. In fine, moins de 5% des patients survivent plus de 3 mois avec une bonne récupération neurologique. La prise en charge de ces patients dépend en grande partie de la cause et du rythme cardiaque ayant provoqué l'arrêt (rythme « choquable » pouvant être converti électriquement ou rythme « non choquable »). Dans la situation des arrêts choquables (fibrillation ventriculaire), la cause est généralement cardiaque avec souvent une insuffisance coronarienne sous-jacente. Dans la situation des arrêts non choquables (dissociation électromécanique ou asystolie), l'étiologie est en général extra-cardiaque et le pronostic est encore assombri par un syndrome post-arrêt cardiaque particulièrement sévère.

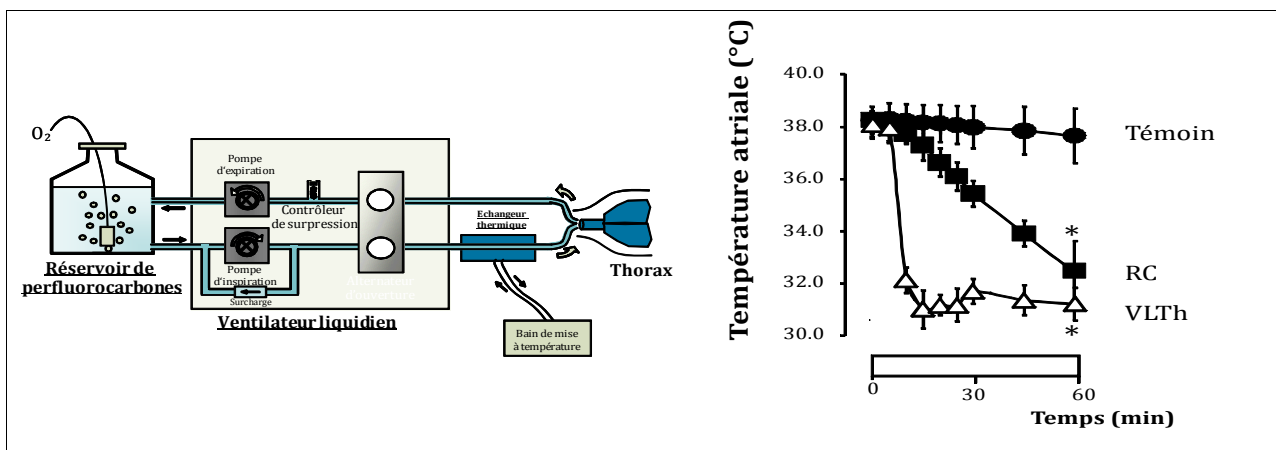
Depuis une dizaine d'années, le seul traitement ayant permis d'améliorer la survie et la récupération neurologique des patients réanimés après un arrêt cardiaque est la réduction de leur température corporelle jusqu'à 32-34°C pendant 24-36 h. Cela a été démontré dans la situation de l'arrêt cardiaque choquable par deux publications majeures dans le *New England Journal of Medicine* sur respectivement 273 et 77 patients [22 ; 167] . L'instauration d'une telle « hypothermie thérapeutique » est aujourd'hui recommandée par les sociétés savantes de cardiologie et de réanimation[60]. A l'inverse, l'efficacité de cette hypothermie au décours des arrêts non choquables reste débattue. Une étude rétrospective a par exemple récemment montré chez 708 patients que les protocoles d'hypothermie utilisés couramment en France ne suffisaient pas à générer un bénéfice significatif dans ce type d'arrêt cardiaque [56]. Cela pourrait s'expliquer par la nécessité d'induire une hypothermie plus rapidement dans cette situation compte tenu d'une plus grande gravité du syndrome post arrêt cardiaque [1 ; 195]. Chez l'homme, les approches hypothermisantes permettent actuellement d'atteindre un refroidissement de 1-2°C/h (application de couvertures froides, fluidothérapie à 4°C, etc.). A l'inverse, plusieurs études expérimentales conduites chez des rongeurs refroidis rapidement compte tenu de leur faible masse corporelle (3-4°C/min) ont montré que le bénéfice conféré par l'hypothermie dépendait essentiellement de sa précocité d'instauration [1 ; 195]. Cela justifie donc l'importance de mettre au point des approches hypothermisantes pouvant induire un refroidissement ultra-rapide indépendamment de la masse corporelle.

Dans ce contexte, le laboratoire d'accueil du présent projet étudie depuis plusieurs années une stratégie susceptible d'induire un refroidissement corporel généralisé ultra-rapide par l'instauration

d'une ventilation liquide totale hypothermisante (VLTh) par des perfluorocarbones. Ces liquides peuvent « utiliser » le poumon comme bio-échangeur thermique tout en maintenant des échanges gazeux normaux. A l'aide d'un prototype de ventilateur liquidien, l'équipe a montré qu'une VLTh permettait de réduire la température sanguine jusqu'à 32°C en moins de 5-10 min dans un modèle d'infarctus du myocarde chez le lapin (Figure 35). Cela permettait d'obtenir une réduction très importante de la taille d'infarctus [40] de la dysfonction ventriculaire et des anomalies biochimiques mitochondriales [170].

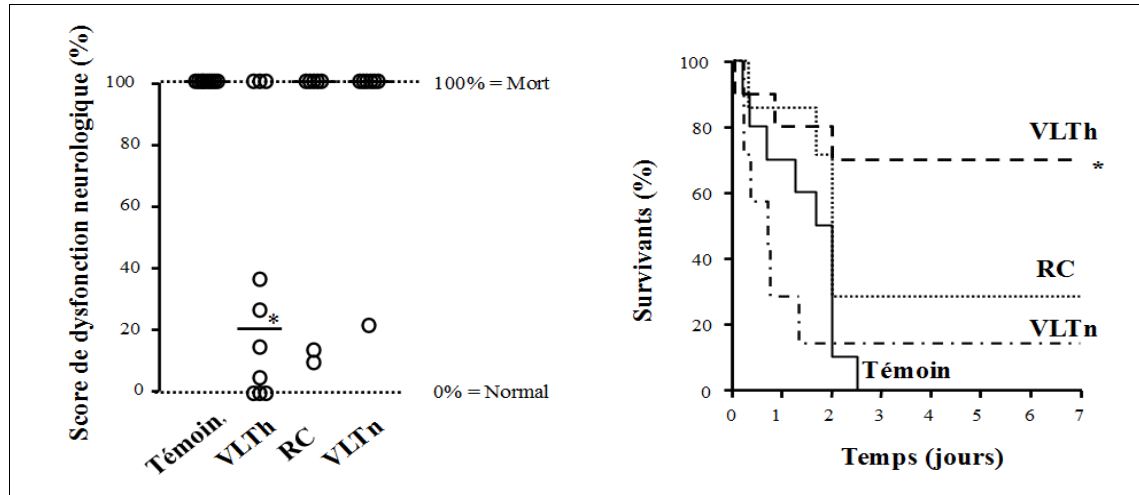
Figure 35 : Prototype de ventilateur liquidien (A) et évolution de la température atriale de lapins anesthésiés (B) durant un épisode de ventilation liquide totale (VLT) ou durant un refroidissement conventionnel par application externe de packs de glaces.

RC, refroidissement conventionnel ; VLTh, ventilation liquide totale hypothermisante ; *, $p < 0.05$ vs Témoin.



Plus récemment, l'équipe a étudié l'effet de la VLTh dans un modèle d'arrêt cardiaque choquable par fibrillation ventriculaire chez le lapin. Cette stratégie a permis non seulement d'améliorer la survie mais aussi de diminuer les séquelles neurologiques et cardiaques (Figure 36) [39]. A l'inverse, un refroidissement conventionnel (couvertures froides et fluidothérapie IV à 4°C) n'apportait pas de bénéfice significatif, de même que l'instauration d'une VLT normotherme (VLTn). Cela montre bien que la rapidité d'induction de l'hypothermie est le facteur clef du bénéfice conféré par la VLTh dans l'arrêt cardiaque choquable. Un objectif important pour le laboratoire est maintenant de savoir si cela est également le cas dans la situation de l'arrêt cardiaque non choquable.

Figure 36 : Scores de dysfonction neurologique et courbes de survie chez des lapins soumis à 10 min de fibrillation ventriculaire et à une réanimation cardiopulmonaire en conditions Témoin ou avec une ventilation liquide totale hypotherme (VLTh), normotherme (VLTn), ou avec un refroidissement conventionnel (RC) [39].



Dans ce contexte, le but de cette étude a été de mettre au point un modèle d'arrêt cardiaque non choquable chez le lapin afin d'étudier l'effet de la VLTh. D'après la littérature, ce type d'arrêt cardiaque peut-être induit de façon iatrogène par l'administration de chlorure de potassium [1 ; 195] ou par l'induction d'un épisode prolongé d'asphyxie chez des animaux anesthésiés [7 ; 47]. Cette dernière modalité présente l'avantage d'une plus grande pertinence clinique puisque la détresse respiratoire aiguë est une cause fréquente d'arrêt cardiaque en pédiatrie (aspiration méconiale, obstruction trachéobronchique par aspiration de corps étranger...) et en réanimation chez l'adulte (patients souffrant de broncho-pneumopathies obstructives sévères...). Au cours de mon stage, nous avons tout d'abord conduit des expériences préliminaires sur un nombre restreint d'animaux afin de confirmer que l'arrêt cardiaque provoqué par une asphyxie était bien de type non choquable dans nos conditions expérimentales. Nous avons étudié une durée d'asphyxie de 13 min, qui d'après la littérature nous permettait d'obtenir une phase d'induction d'environ 3-5 min (dite de « low-flow ») [47] suivie d'une phase d'arrêt cardiaque véritable d'environ 8-10 min (dite de « no-flow ») [39]. Les premières expériences ayant confirmé cette hypothèse, nous avons par la suite évalué l'effet de la VLTh sur le syndrome post-arrêt cardiaque faisant suite à un tel épisode d'asphyxie, en comparaison à celui d'une réanimation en conditions Témoin ou celle d'une hypothermie conventionnelle (refroidissement externe et fluidothérapie à 4°C). Le paramètre d'évaluation principal était alors la survie à 5 jours après l'arrêt cardiaque [39]. Les paramètres secondaires étaient les paramètres hémodynamiques, le score de dysfonction neurologique et les biomarqueurs de fonctions rénale et hépatique.

B. Matériels et Méthodes

1. Conditions générales des expériences

a. Aspects réglementaires

Les expériences ont été menées conformément à la législation française régissant l'expérimentation animale (agrément de l'établissement A94-043-13). L'ensemble des procédures proposées dans ce projet ont été approuvées par le comité d'éthique « Cometh Anses/ENVA/UPEC (n°16) » (Dossier: 11-0071 ; Avis: 13/12/11-5).

b. Sélection des animaux

Dans cette étude, nous avons utilisé des lapins mâles de race New Zealand et de poids évoluant entre 2,5 et 3,5 kg (Hypharm, Roussay, France). Une période d'adaptation minimale de 5 jours a été respectée entre l'arrivée des animaux et leur mise en expérience.

c. Anesthésie des animaux

Au cours de cette étude, chaque étape nécessitant une anesthésie a été réalisée suivant un protocole anesthésique standardisé. L'anesthésie était induite par l'administration d'un mélange de zolazépam (25 mg/kg IV), tilétamine (25 mg/kg IV) puis de pentobarbital sodique (25 mg/kg IV). Après intubation endotrachéale, une ventilation artificielle a ensuite été mise en place par un respirateur adapté (SAR-830 P, CWE Inc., Ardmore, Etats-Unis).

2. Première étape du projet : caractérisation de l'arrêt cardiaque induit par un épisode d'asphyxie

a. But de cette étape

Le but de cette première étape était de confirmer sur un nombre restreint d'animaux qu'un épisode d'asphyxie aboutissait à un arrêt cardiaque réel (débit cardiaque nul) avec un rythme non choquable, tout en permettant la reprise d'une activité cardiaque spontanée (RACS) par les soins classiques de réanimation.

b. Instrumentation préalable des animaux

Pour cette partie du projet, les lapins ont été chroniquement instrumentés par une sonde de

mesure du débit aortique. Pour ce faire, les animaux ont été d'abord anesthésiés, ventilés ($FiO_2 = 100\%$) et soumis, dans des conditions d'asepsie rigoureuse, à une thoracotomie au niveau du 4^{ème} espace intercostal. Après péricardotomie, une bague de débit cardiaque de 4 mm a été implantée autour de l'aorte ascendante (PS-Series Probes, Transonic, NY, USA). Après fermeture du volet costal et des plans musculaires, le câble de la bague de débit a été tunnélisé dans le plan sous-cutané et extériorisé au niveau interscapulaire. Après réveil des animaux, une période de récupération post-chirurgicale d'un minimum de 10 jours a été respectée, au cours desquels ils ont reçu des administrations quotidiennes d'enrofloxacin (5 mg/kg IM) et de flunixin méglumine (5 mg/kg IM).

c. Préparation des animaux

Après la période de récupération post-chirurgicale, les animaux ont été de nouveau anesthésiés suivant le même protocole. La ventilation artificielle a été réalisée avec un mélange d'azote et de dioxygène ($FiO_2 = 30\%$; volume tidal ~ 10 ml/kg, fréquence respiratoire = 26 cycles/min). Les animaux ont ensuite été curarisés par l'administration de vécuronium (0,2 mg/kg IV). Trois électrodes cutanées ont été fixées afin de suivre l'électrocardiogramme (ECG) pendant toute la durée du protocole. Une sonde thermique (Harvard Apparatus, Paris, France) a été placée dans le rectum des lapins. Une sonde de capnographie a été reliée à la sonde endotrachéale et une sonde d'oxymétrie de pouls a été placée sur la patte préalablement tonduée de l'animal. La bague de débit a été connectée à un débitmètre (T206, Transonic Systems, NY, USA).

d. Modalités d'induction de l'arrêt cardiaque par asphyxie et procédures de réanimation

Après l'anesthésie et la curarisation des animaux, l'asphyxie a été induite par la déconnection de la sonde endotrachéale du ventilateur mécanique et le clampage de la sonde d'intubation. Après 13 min d'asphyxie, la sonde endotrachéale a été déclampée et reconnectée au ventilateur mécanique de façon à fournir un flux constant d'oxygène pur. La réanimation cardio-pulmonaire (RCP) a alors été effectuée par massage cardiaque externe (~ 200 battements par min) et administration d'adrénaline (15 μ g/kg IV) toutes les 2 min. La RCP a été poursuivie jusqu'à obtention d'une RACS, c'est-à-dire l'observation d'une pression artérielle systolique supérieure à 40 mmHg pendant au moins une minute. En cas de succès de la réanimation, les animaux ont été euthanasiés immédiatement après l'obtention du RACS.

e. Paramètres mesurés

L'ECG des animaux a été recueilli tout au long du protocole grâce à des électrodes cutanées reliées à un amplificateur (Gould Instruments Inc., Cleveland, OH, Etats-Unis). La fréquence cardiaque a été intégrée à partir du signal ECG. La pression artérielle systémique a été mesurée grâce à un cathéter introduit dans l'artère de l'oreille et connecté à un capteur de pression (Statham P231D, Statham

Instruments, Oxnard, CA, Etats-Unis).

La pression artérielle moyenne (PAM) a été calculée à partir des pressions artérielles systolique et diastolique (respectivement PAS et PAD) selon la formule suivante :

$$\text{PAM} = \text{PAD} + 1/3 (\text{PAS} - \text{PAD})$$

Les signaux électrocardiographiques, de débit aortique et de pression artérielle ont été visualisés, enregistrés et analysés à l'aide du logiciel d'acquisition et de traitement du signal HEM v3.5 (Notocord Systems, Croissy-sur-Seine, France). La fréquence cardiaque, la pression artérielle et le débit cardiaque ont été relevés tout au long du protocole. La concentration maximale expirée en CO₂ (EtCO₂) et la saturation en oxygène (SpO₂) ont aussi été noté tout au long de l'épisode d'asphyxie.

3. Deuxième étape du projet : étude de l'effet de la ventilation liquide totale hypothermisante

a. But de cette étape

Dans la mesure où la première partie de ce projet a permis de valider des modalités d'induction d'arrêt cardiaque non choquable, notre seconde partie a eu pour but de déterminer l'effet de la VLTh sur le syndrome post-arrêt cardiaque ainsi provoqué.

b. Préparation des animaux

Les lapins soumis à cette procédure n'ont pas fait l'objet d'une instrumentation préalable par une bague de débit cardiaque. En effet, notre première étape avait déjà permis de montrer l'annulation du débit au cours des 13 min d'asphyxie et il ne nous a pas semblé pertinent de soumettre l'intégralité des animaux à cette instrumentation. Les animaux ont donc été anesthésiés, intubés, ventilés et curarisés selon les procédures décrites plus haut afin d'être directement soumis à l'épisode d'asphyxie. Des sondes thermiques (Harvard Apparatus, Paris, France) ont été placées à la fois dans le rectum, sur le tympan et dans l'œsophage des lapins.

c. Modalités d'induction de l'arrêt cardiaque par asphyxie et procédures de réanimation et de suivi des animaux

Après une période de stabilisation, l'arrêt cardiaque a été induit par un épisode d'asphyxie de 13 min. La réanimation cardio-pulmonaire a également été conduite selon les modalités décrites précédemment (massage cardiaque et administration d'adrénaline), jusqu'à obtention du RACS. Tout

au long du protocole, les animaux ont été ventilés avec une FiO₂ égale à 30%, excepté durant la réanimation cardio-pulmonaire et les premières 30 min faisant suite à l'arrêt cardiaque (FiO₂ = 100%). Après le RACS, les animaux ont été maintenus sous ventilation artificielle pendant 6 h jusqu'à leur réveil et leur respiration spontanée. L'administration d'adrénaline a été permise pendant toute cette durée par perfusion IV de façon à maintenir une valeur de pression artérielle moyenne d'environ 80 mmHg. Une fois sevrés de la ventilation artificielle, les animaux ont été placés dans une cage hermétique dont l'air était enrichi en oxygène pendant 24 h. Les survivants ont fait l'objet de soins réguliers pendant 5 jours (fluidothérapie, nutrition, antalgie, antibiothérapie). Au terme de cette période, ils ont été euthanasiés et les cerveaux, cœurs, foies, reins et poumons ont été prélevés pour des analyses anatomopathologiques ultérieures.

d. Paramètres mesurés

L'ECG, la pression artérielle et les températures œsophagiennes, tympaniques et rectales ont été enregistrés régulièrement tout au long du protocole expérimental selon les modalités décrites précédemment. Nous avons par ailleurs réalisé des prélèvements sanguins régulièrement pour l'évaluation des concentrations sanguines des gaz du sang, de la créatinine et de l'alanine-amino-transférase (ALAT).

La survie des animaux a été évaluée pendant les cinq jours faisant suite à l'arrêt cardiaque. La dysfonction neurologique a été évaluée quotidiennement chez les survivants à partir d'une grille de score neurologique préalablement validée chez le lapin 8. Comme le montre le Tableau 5, cette grille s'appuie sur l'évaluation clinique du comportement, des réflexes et des réactions posturales de l'animal. Elle aboutit à une évaluation de la dysfonction allant de 0% (absence de dysfonction) à 100% (mort cérébrale). En accord avec notre comité d'éthique, les animaux ayant un score de dysfonction de plus de 80% au-delà de 24 h après l'arrêt cardiaque ont été euthanasiés pour raison éthique. Ce score correspond par exemple à des animaux en décubitus latéral, incapables de se redresser ou de se déplacer. A la fin des 5 jours de suivi des animaux, les survivants ont été euthanasiés.

Tableau 5 : Grille permettant d'établir un score de dysfonction neurologique[39].

Evaluation	Score maximal
Niveau de conscience	25
Normal	0
Prostré	5
Stupeur	10
Comateux	25
Respiration	5
Normale	0
Anormale	5
Evaluation des nerfs crâniens	7
Absence de la vue	1
Absence du réflexe photomoteur droit	0,5
Absence du réflexe photomoteur gauche	0,5
Absence du réflexe oculocéphalique	1
Absence du réflexe cornéen droit	0,5
Absence du réflexe cornée gauche	0,5
Absence de sensation faciale	1
Absence de l'ouïe	1
Absence du réflexe de déglutition	1
Fonction sensorielle et motrice	14
Absence de la sensation de douleur des antérieurs	2
Absence de la sensation de douleur des postérieurs	2
Absence du réflexe de redressement aux antérieurs	5
Absence du réflexe de redressement aux postérieurs	5
Allure de la démarche	25
Normale	0
Ataxie minimale	5
Ataxie modérée	8
Ataxie sévère	12
Maintien en position sternale	15
Ne peut pas se lever	20
Pas de mouvements utiles	25
Comportement	24
Ne fait pas sa toilette	4
Ne boit pas	10
N'explore pas (10) ou peu (5)	10
Plus mauvais score possible	100

e. Protocole expérimental

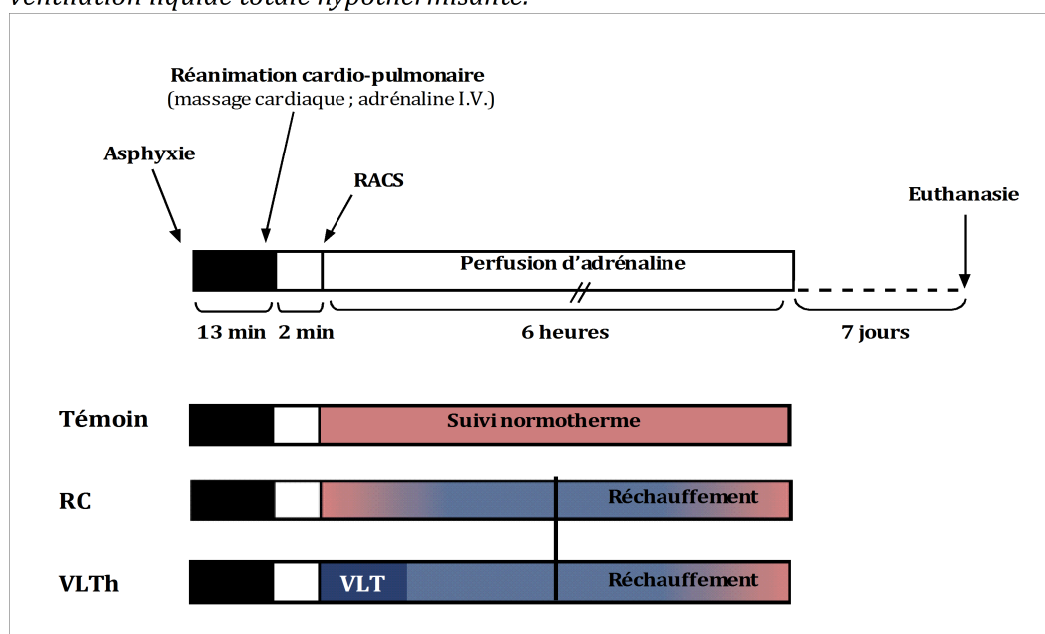
Comme l'illustre la Figure 37, les animaux ont été répartis en trois groupes expérimentaux. Le groupe Témoin n'a fait l'objet d'aucune procédure particulière en sus de celles décrites précédemment. Le groupe RC a fait l'objet d'un refroidissement conventionnel (RC) par l'administration de 30 mL/kg

de chlorure de sodium (0,9%) à la température de 4°C. Cette administration a été conduite sous la forme d'une perfusion débutée à partir de la 5ème min après le RACS et poursuivie durant une demi-heure. Elle était associée à l'application de couvertures froides sur la peau des animaux de façon à atteindre et maintenir une température rectale de 32-33°C jusqu'à 3 h après le début de la réanimation. Dans le groupe VLTh, les animaux ont fait l'objet d'une hypothermie instaurée par ventilation liquide totale à partir de la 5ème min suivant le RACS. La température cible était à nouveau de 32°C pour la température rectale durant 3 h après l'arrêt cardiaque. La procédure de VLTh est décrite plus bas.

Dans les groupes VLTh et RC, les animaux ont été réchauffés à partir de la troisième heure post-arrêt cardiaque selon un rythme d'environ 2°C/h. Le réchauffement a été réalisé à l'aide de tapis chauffants et de lampes à infrarouge.

Figure 37 : Représentation schématique du protocole expérimental.

RACS : retour à la circulation spontanée, VLT : ventilation liquide totale, VLTh : ventilation liquide totale hypothermisante.



f. Procédure de ventilation liquide totale

Dans le groupe VLTh, les animaux ont été soumis à un épisode de ventilation liquide totale à partir de la 5ème min après le RACS à l'aide d'un prototype de ventilateur liquidien (Figure 1). Le perfluorocarbonate utilisé était le perfluorodécalin (F2 Chemical Ltd., Manchester, UK). Il était oxygéné directement dans son réservoir par de l'oxygène pur délivré au débit de 2 l/min. Afin de débiter la ventilation liquide, la sonde endotrachéale des lapins était déconnectée du ventilateur mécanique

conventionnel et 10 ml/kg de perfluorodécalin étaient instillés dans la trachée des animaux afin de pré-remplir le poumon. La sonde était ensuite connectée au ventilateur liquidien qui effectuait des cycles d'instillation-aspiration de liquide avec une fréquence ventilatoire de 6 cycles/min. Le volume d'échange des liquides (volume courant) était progressivement ajusté entre 8 et 12 ml/kg afin d'obtenir une SpO₂ > 90%. Les travaux précédents du laboratoire ont montré l'aptitude de cette procédure à maintenir des échanges gazeux normaux [39]. La température du perfluorodécalin était initialement fixée à 16°C et progressivement augmentée de manière à atteindre une température rectale de 32-33°C. Après 20 min de ventilation liquide et atteinte de la température cible, la sonde endotrachéale était déconnectée du ventilateur liquidien et le perfluorocarbène contenu dans les poumons évacué par gravité. La sonde était alors reconnectée au ventilateur mécanique conventionnel.

g. Analyse des résultats

Les données ont été exprimées en moyenne \pm SEM (standard error of the mean). Les paramètres hémodynamiques et biochimiques ont été comparés entre les différents groupes par une analyse de variance à 2 facteurs pour mesures répétées suivie d'un test de Student avec correction de Bonferonni. La dysfonction neurologique a par ailleurs été comparée entre les groupes par un test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les courbes de survie ont été obtenues par une analyse de Kaplan-Meyer et ont été comparées entre les groupes par un test de logrank.

Le paramètre d'évaluation principal était la survie à 5 jours après l'arrêt cardiaque. Les paramètres secondaires étaient les paramètres hémodynamiques, le score de dysfonction neurologique et les biomarqueurs plasmatiques. S'agissant d'une mise au point expérimentale, le laboratoire ne disposait pas de données préalables pour le calcul de l'effectif nécessaire pour mettre en évidence une différence significative. Il s'agit donc d'une étude préliminaire.

Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

C. Résultats

1. Première étape : caractérisation de l'arrêt cardiaque induit par un épisode d'asphyxie

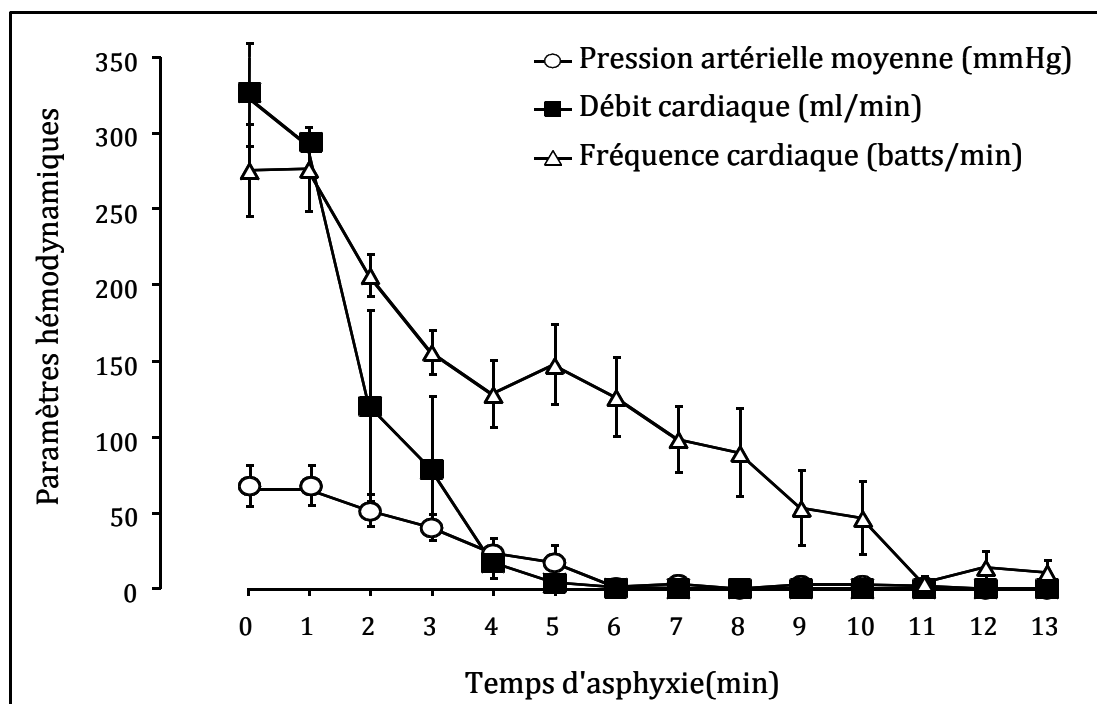
a. Effectifs

Cinq animaux ont été soumis à l'épisode d'asphyxie de 13 min. Au terme de cette période, ils ont tous été réanimés avec succès grâce au massage cardiaque et à l'administration d'adrénaline. Le RACS a été obtenue en $1,7 \pm 0,3$ min.

b. Paramètres hémodynamiques au cours de l'asphyxie

Comme l'illustre la Figure 38, une diminution progressive du débit cardiaque et de la pression artérielle moyenne a été observée durant les 3-5 premières min d'asphyxie (phase de « low-flow »). Au-delà de ce délai, ces deux paramètres atteignaient des valeurs nulles (« no flow »). Tout au long de l'épisode d'asphyxie, la fréquence cardiaque diminuait également progressivement jusqu'à l'obtention d'une véritable asystolie en 10 à 12 min. Le rythme cardiaque était ainsi véritablement de type non choquable.

Figure 38 : Évolution de la pression artérielle moyenne, du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque au cours de l'épisode d'asphyxie.



c. Échanges gazeux.

Au cours de l'épisode d'asphyxie, l'interruption des échanges gazeux a été confirmée par la diminution très rapide de la SpO₂ et l'EtCO₂. Ces deux paramètres ont en effet atteint des valeurs nulles chez tous les animaux en respectivement 2,3±0,8 min et 0,4±0,1 min. Leur valeur avant l'arrêt cardiaque était respectivement de 99,5±0,3% et 37±3 mmHg.

2. Deuxième étape : étude de l'effet de la ventilation liquide totale hypothermisante

a. Effectifs

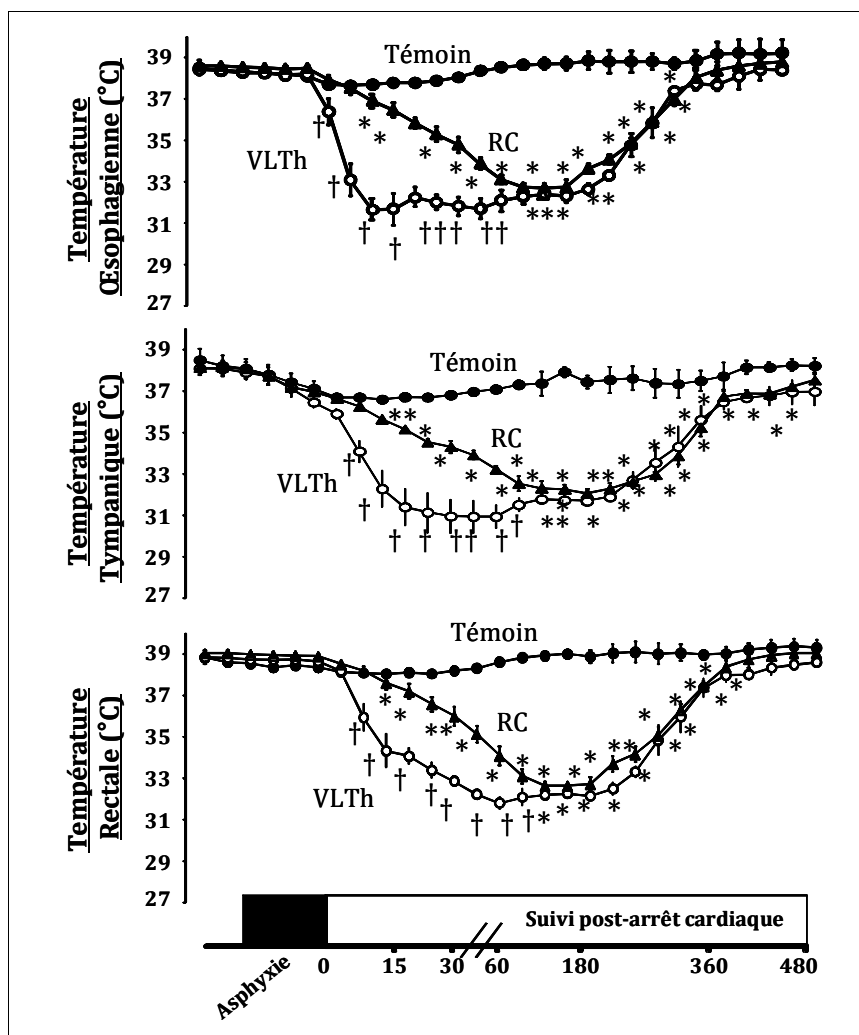
Dix-neuf animaux ont été soumis à l'arrêt cardiaque et à la réanimation cardiopulmonaire. Quatre d'entre eux ont souffert d'une contusion pulmonaire et d'une hémorragie intra-trachéale durant la réanimation ayant conduit à l'arrêt du protocole expérimental. Le RACS a été obtenue chez les 15 animaux restant. Cinq lapins ont été ainsi répartis dans chacun des groupes expérimentaux.

b. Evolution des températures

Comme l'illustre la Figure 39, les températures corporelles n'étaient pas significativement différentes entre les groupes expérimentaux à l'état initial. Au cours de l'arrêt cardiaque, une diminution passive de ces températures a été observée dans tous les groupes tout en restant dans les valeurs physiologiques usuelles. Après la réanimation cardiopulmonaire, la température rectale a atteint 32-33°C en environ 20-30 min dans le groupe VLTh, alors que 1 à 2 h étaient nécessaires dans le groupe RC. Cette température était atteinte plus rapidement dans l'œsophage et sur le tympan, c'est-à-dire en respectivement 10-15 et 30-60 min dans les groupes VLTh et RC.

Figure 39 : Évolution des températures œsophagiennes, tympaniques et rectales au cours du protocole expérimental

VLTh, Ventilation liquide totale hypothermisante ; RC, refroidissement conventionnel ; *, $p < 0.05$ vs Témoin ; †, $p < 0.05$ vs RC et Témoin.



c. Évolution des paramètres hémodynamique

Comme le montre le Tableau 6, la fréquence cardiaque n'était pas significativement différente entre les groupes expérimentaux avant l'arrêt cardiaque. En revanche, elle était significativement réduite après induction de l'hypothermie dans les groupes VLTh et RC par rapport au groupe Témoin. La pression artérielle moyenne n'était également pas significativement différente entre les différents groupes tout au long du protocole expérimental. Une administration d'adrénaline était en effet permise sous forme de perfusion IV pour maintenir une pression seuil d'environ 80 mmHg. Les doses totales nécessaires pour maintenir cette pression étaient respectivement de 270 ± 43 , 211 ± 85 et 489 ± 324 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dans les groupes VLTh et RC par rapport au groupe Témoin.

Tableau 6 : Évolution des paramètres hémodynamiques dans les différents groupes expérimentaux.

Les données correspondent à un effectif de 5 lapins dans chaque groupe, sauf au temps 24 h après lequel seuls les animaux survivants ont pu être évalué (n=0, 2 et 3 dans les groupes Témoin, RC et VLTh).

RC, refroidissement conventionnel ; VLTh, ventilation liquide totale hypothermisante ; *, $p < 0.05$ vs Témoin ; †, $p < 0.05$ vs RC et Témoin.

	Etat initial	Temps après l'arrêt cardiaque			
		30 min	180 min	360 min	24 h
<i>Fréquence cardiaque (battements/min)</i>					
Témoin	241 ±12	190±17	258±21	202±51	-
RC	212 ±14	219±28	160±2*	227±24	285
VLTh	232 ±18	133±10†	157±18*	186±22*	240±26
<i>Pression artérielle moyenne (mmHg)</i>					
Témoin	84±3	80 ±1	75 ±6	74±18	-
RC	91±4	82±1	79±5	75±6	85±15
VLTh	89±2	87±4	80±5	77±4	77±9

d. Paramètres biochimiques sanguins

Avant l'arrêt cardiaque, le pH sanguin et les pressions partielles sanguines en O₂ (pO₂) et CO₂ (pCO₂) n'étaient pas significativement différents entre les groupes. A titre d'exemple, le pH était de 7,32±0,04, 7,34±0,04 et 7,33±0,02 dans les groupes Témoin, RC et VLTh alors que la pO₂ était respectivement de 171±23, 169±7 et 146±18 mmHg à l'état initial. Après l'arrêt cardiaque, une diminution du pH sanguin a été observée dans tous les groupes. Il était de 7,12±0,12, 7,25±0,02 et 7,24±0,05 dans les groupes Témoin, RC et VLTh à t=180 min après l'arrêt cardiaque. Chez les trois animaux du groupe VLTh ayant survécu plus de 24 h, l'analyse des gaz du sang a montré un pH sanguin de 7,30±0,07, une pO₂ de 71±19 mmHg et une pCO₂ de 51±10 mmHg après ce délai. Chez les deux

animaux du groupe RC ayant survécu plus de 24 h, ces valeurs étaient respectivement de $7,33\pm 0,11$, 73 ± 19 mmHg et 32 ± 4 mmHg. Aucune valeur n'est connue dans le groupe Témoin puisqu'aucun animal n'a survécu jusqu'à ce temps.

Comme le montre le Tableau 7, les concentrations sanguines en créatinine, ALAT et glucose n'étaient également pas significativement différentes entre les groupes expérimentaux à l'état initial. Après l'arrêt cardiaque, la créatininémie et la glycémie n'étaient pas fortement modifiées alors que la concentration sanguine en ALAT était très fortement augmentée. Cette augmentation n'était pas significativement différente entre les groupes.

Tableau 7 : Évolution de la créatinémie, des ALAT et de la glycémie au cours du protocole expérimental dans les différents groupes expérimentaux.

Les données correspondent à un effectif de 5 lapins dans chaque groupe, sauf au temps 24 h après lequel seuls les animaux survivants ont pu être évalués (n=0, 2 et 3 dans les groupes Témoin, RC et VLTh).

ALAT, alanine-amino-transférase; RC, refroidissement conventionnel ; VLTh, ventilation liquide totale hypothermisante.

	Etat initial	Temps après l'arrêt cardiaque	
		180 min	360 min
<u><i>Créatinémie (mmol/L)</i></u>			
Témoin	8,2±1,2	10,1±2,0	14,6±7,7
RC	11,8±0,5	9,8±1,9	11,7±0,5
VLTh	9,3±1,6	10,5±1,6	10,9±1,9
<u><i>ALAT (mmol/L)</i></u>			
Témoin	50±5	241±103	160±82
RC	44±5	186±50	176±42
VLTh	43±11	194±69	229±159
<u><i>Glycémie (g/L)</i></u>			
Témoin	2,5±0,2	4,5±0,9	2,3±1,3
RC	2,0±0,1	4,8±0,7	4,3±0,4
VLTh	2,2±0,2	3,4±0,6	2,9±0,9

e. Dysfonction neurologique

Comme l'illustre la Figure 40, le score de dysfonction neurologique évalué le jour suivant l'arrêt cardiaque (Jour 1) n'était pas significativement différent entre les groupes RC et Témoin. Deux animaux étaient cependant encore en vie dans le groupe RC au Jour 1. Ces deux animaux sont morts

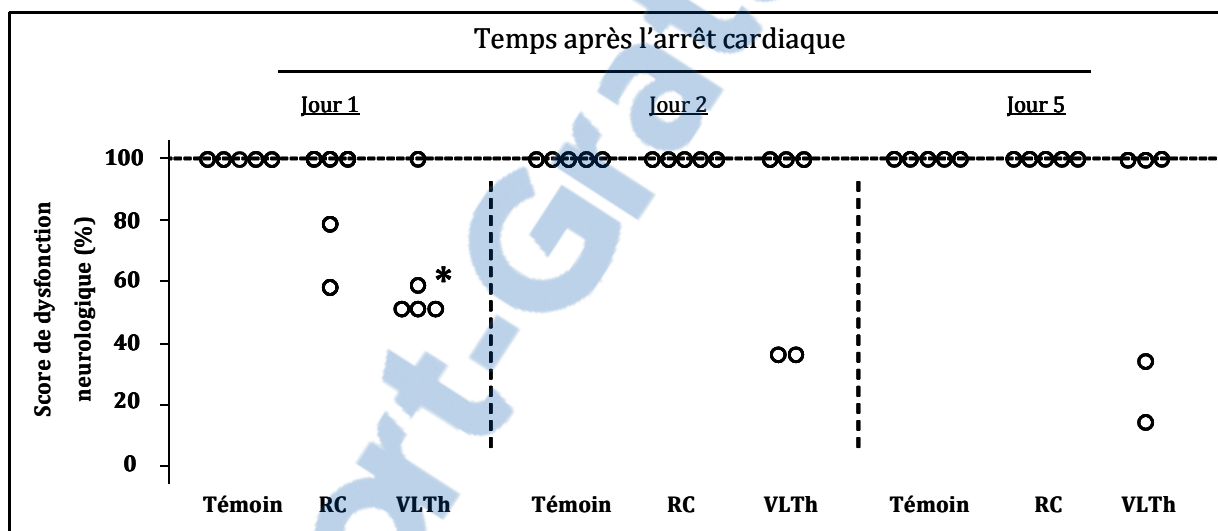
avant le deuxième jour suivant l'arrêt cardiaque.

Dans le groupe VLTh, le score de dysfonction neurologique était en revanche significativement amélioré au Jour 1 par rapport au groupe Témoin. Cette différence n'était plus significative à partir du 2^{ème} jour puisque deux animaux étaient morts entre temps. Chez les deux animaux ayant survécu, une diminution du score de dysfonction neurologique a été observée jusqu'au 5^{ème} jour après l'arrêt cardiaque.

Figure 40: Scores de dysfonction neurologique dans les différents groupes expérimentaux après l'arrêt cardiaque.

Un score de 100% correspond à la mort. Un score de 0% correspond à une absence de dysfonction. Les cercles représentent les scores individuels de chaque animal.

*VLTh, Ventilation liquide totale hypothermisante ; RC : Refroidissement conventionnel ; *, p<0.05 vs Témoin.*



f. Survie

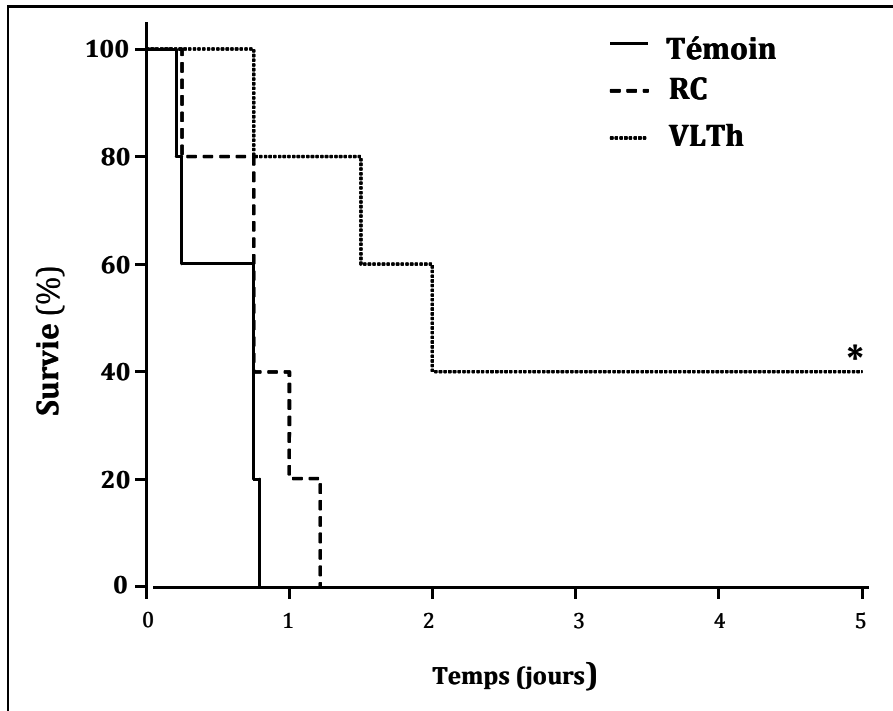
Comme l'illustre la Figure 41, la survie était significativement améliorée dans le groupe VLTh par rapport aux groupes Témoin et RC. En effet, tous les animaux du groupe Témoin sont morts dans les 20 h suivants l'arrêt cardiaque. Deux d'entre eux sont morts lors du sevrage de la ventilation artificielle (t=6-8h) alors que les trois autres sont morts dans la nuit et ont montré une hypertension intracrânienne à l'examen nécropsique. Dans le groupe RC, le nombre d'animaux morts dans la nuit était de trois sur cinq. Les deux autres animaux ont survécu plus de 24 h. L'un d'entre eux a été euthanasié pour des raisons éthiques, selon les critères pré-établis (score de dysfonction neurologique > 80%). L'autre animal est mort ultérieurement.

Dans le groupe VLTh, seul un animal est mort dans la nuit suivant l'arrêt cardiaque. Parmi les quatre animaux restants, deux animaux ont survécu jusqu'à la fin du suivi. Les deux autres ont été

euthanasiés en urgence avant le deuxième jour après avoir montré des signes d'insuffisance respiratoire aiguë.

Figure 41 : Courbe de survie de Kaplan-Meier dans les différents groupes expérimentaux.

*VLTh, Ventilation liquide totale hypothermisante ; RC, refroidissement conventionnel ; * : $p < 0.05$ vs Témoin et RC.*



D. Discussion

L'objectif principal de ce projet était de mettre au point un modèle d'arrêt cardiaque non choquable chez le lapin afin d'étudier l'effet de la VLTh. Pour ce faire, nous avons divisé notre travail en deux étapes ayant respectivement pour but (1) de confirmer que nous pouvions induire un arrêt cardiaque réel (débit cardiaque nul) de type non choquable après un épisode d'asphyxie de 13 min et (2) d'évaluer l'effet de la VLTh sur le syndrome post-arrêt cardiaque ainsi provoqué. Ces deux étapes ont été conduites sur un nombre restreint d'animaux et constituent des expériences préliminaires qui devront être poursuivies ultérieurement.

Dans la première étape, nous avons pu caractériser les modifications hémodynamiques observées au cours de l'épisode d'asphyxie. Durant les premières minutes, une diminution progressive du débit cardiaque et de la pression artérielle était observée (« *low-flow* »), jusqu'à décroissance au dessous des seuils de pression garantissant l'autorégulation de la pression de perfusion cérébrale (40 mmHg). Cela correspond aux conséquences directes de l'hypoxémie induite par l'arrêt des échanges gazeux. Cette phase de *low-flow* se poursuivait jusqu'à l'apparition d'un arrêt cardiaque « réel » durant lequel la perfusion périphérique était totalement abolie (« *no-flow* »). Cette évolution progressive est classiquement observée dans les modèles d'asphyxie dans la littérature, à la fois chez le rat [36], le porc [7] et le lapin [47]. Dans notre modèle, la pression artérielle moyenne a décliné en deçà de 40 mmHg en environ 3 min après le début de l'asphyxie. Les animaux ont ainsi été exposés à une hypoxie cérébrale sévère d'au moins 10 min pendant l'épisode asphyxique. Cela constitue une différence fondamentale par rapport aux modèles d'arrêt cardiaque choquable où l'annulation du débit cardiaque et de la pression artérielle est immédiate après le début de la fibrillation ventriculaire [39]. L'autre résultat important de cette étape du projet est la confirmation du type non choquable de l'arrêt cardiaque induit. En effet, le rythme cardiaque évoluait progressivement d'une dissociation électromécanique vers une asystolie, sans aucune apparition de rythme ventriculaire choquable. Les cinq animaux étudiés ont par ailleurs pu être réanimés rapidement après l'épisode asphyxique, confirmant qu'une durée de 13 min est suffisante pour induire à la fois une hypoperfusion prolongée et permettre la réanimation des animaux.

Dans la seconde étape de ce projet, nous avons pu étudier le syndrome post-arrêt cardiaque provoqué par un épisode d'asphyxie en conditions Témoin ou avec une hypothermie induite par VLTh ou avec un refroidissement conventionnel. En conditions Témoin, ce syndrome était particulièrement sévère puisque tous les animaux sont morts dans les 24 h suivant l'arrêt cardiaque, probablement d'atteinte neurologique. En comparaison, la proportion d'animaux survivants plus de 24 h après un arrêt cardiaque de 10 min par fibrillation ventriculaire était de 70% dans une étude précédente du laboratoire chez le lapin [39]. La sévérité du syndrome post-arrêt cardiaque après les arrêts non choquables a en effet été bien montrée dans des modèles expérimentaux [1 ; 195] [177 ; 178], et dans

des études cliniques chez l'homme [56]. Chez des porcs soumis à seulement 4 min d'arrêt cardiaque par asphyxie, Varvarousi et al. ont par exemple montré que seuls 60% des animaux survivaient plus de 24 h malgré la brièveté de l'arrêt cardiaque [177 ; 178]. Il pourrait donc être intéressant d'évaluer le syndrome post-arrêt cardiaque après une durée d'asphyxie plus courte dans nos conditions expérimentales.

Au-delà de la description de la sévérité du syndrome post-arrêt cardiaque en conditions Témoin, les principaux résultats de cette étude concernent l'effet de la VLTh par rapport à ceux d'un refroidissement conventionnel. Nous avons tout d'abord confirmé que la VLTh induisait bien un refroidissement généralisé extrêmement rapide dans ce modèle. En effet, la température atteignait 32-33°C à la fois dans le rectum, l'œsophage et le tympan en 20-30 min, à l'instar des résultats précédemment obtenus dans le modèle d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire chez le lapin [39]. Ce délai est très inférieur aux 1-2 h nécessaires avec les méthodes de refroidissement conventionnel. Il est cependant à noter que ces dernières méthodes permettent, compte tenu de la petite masse corporelle des lapins, d'atteindre une hypothermie beaucoup plus rapide chez cet animal que chez l'homme (6-8 h pour atteindre 32-34°C dans tout l'organisme) [143]. Cela conforte la validité de notre approche expérimentale pour comparer l'effet d'un refroidissement ultra-rapide par rapport à un refroidissement plus lent. Il semble de surcroît que la capacité hypothermisante de la VLTh soit peu dépendante de la masse corporelle, contrairement au refroidissement externe. Chez des porcs de 20-30 kg, un épisode de VLTh a permis de réduire la température dans l'artère pulmonaire jusqu'à 32-33°C en seulement 3-5 min pendant un arrêt cardiaque [151 ; 161].

Afin d'évaluer l'effet de la VLTh dans notre modèle, nous avons fixé comme critère principal d'étude la survie durant les 5 jours suivant la réanimation cardio-pulmonaire. L'interprétation de ces résultats doit être conduite avec précaution compte tenu du faible nombre d'animaux inclus. Malgré ce faible effectif, la survie était significativement améliorée dans le groupe VLTh par rapport au groupe Témoin. Le bénéfice final peut paraître modéré puisque seulement 2 animaux sur 5 ont survécu à l'ensemble du protocole dans ce groupe. Parmi les trois animaux morts, deux d'entre eux ont néanmoins dû être euthanasiés après l'apparition d'une détresse respiratoire. Le bénéfice serait probablement accru si une telle détresse pouvait être évitée. En effet, cette détresse respiratoire était probablement liée à un baro/volotrauma durant la VLTh avec le prototype de ventilateur dont nous disposons. Ce prototype n'est pour l'instant pas doté d'un contrôle de commande pouvant prévenir ces incidents de façon satisfaisante. Le laboratoire participe actuellement au développement de dispositifs sécurisés qui permettront de limiter ces phénomènes et d'accroître le bénéfice procuré par la VLTh en améliorant sa tolérance. En ce qui concerne les paramètres secondaires d'évaluation (hémodynamique, biochimique, neurologique), nous avons pu montrer que la principale atteinte après l'arrêt cardiaque était neurologique. Le score de dysfonction était ainsi significativement amélioré dans le groupe VLTh au premier jour après l'arrêt cardiaque. Cette différence a néanmoins disparue au

second jour puisque deux animaux de ce groupe avaient été euthanasiés pour détresse respiratoire. L'ensemble de ces données suggère un effet bénéfique de la VLTh à la fois sur la survie et sur la récupération neurologique. A l'inverse, aucun bénéfice n'a pu être observé sur la survie dans le groupe soumis à un refroidissement conventionnel. Ces observations corroborent les données de la littérature selon lesquelles le refroidissement, tel que pratiqué aujourd'hui en milieu hospitalier, ne confère aucun bénéfice en cas d'arrêt cardiaque non choquable chez l'homme [56]. Cela confirme également l'intérêt d'une hypothermie plus précoce telle qu'induite expérimentalement avec la VLTh. Dans un modèle murin d'arrêt cardiaque non choquable, il a d'ailleurs été aussi montré qu'une hypothermie débutée dès le début de la réanimation cardiopulmonaire permettait d'améliorer considérablement la survie et la récupération neurologique après l'arrêt cardiaque [194]. Il serait ainsi important de confirmer nos résultats sur un nombre plus important d'animaux.

Au-delà de présenter l'inconvénient de n'avoir été conduite que sur un faible nombre d'animaux, notre étude présente plusieurs limites. La principale réside dans le fait que la durée effective de l'hypothermie dans les groupes VLTh et RC n'est pas comparable. En effet, pour raison de standardisation du protocole, nous avons arbitrairement fixé le moment du réchauffement à 3 h après la réanimation cardio-pulmonaire. Compte tenu de la vitesse de refroidissement fournie par la perfusion de liquide à 4°C et les couvertures froides, la durée de l'hypothermie « thérapeutique » fournie à ces animaux est plus faible. Cela pourrait alors expliquer l'absence d'effet observable sur la survie et la dysfonction neurologique dans le groupe RC. Nous avons initialement choisi d'étudier une durée d'hypothermie de 3 h dans le groupe VLTh puisque le laboratoire a montré que cela suffisait à induire un bénéfice dans le modèle d'arrêt cardiaque choquable chez le lapin [39]. Cela a également été observé dans un modèle d'arrêt cardiaque par fibrillation chez le rat [194], mais cela n'est pas nécessairement le cas dans la situation de l'arrêt non choquable. Une hypothèse pourrait être qu'en accélérant l'apparition de l'hypothermie, il soit possible de réduire sa durée afin de produire un bénéfice en cas d'arrêt non choquable. Il sera donc important d'évaluer dans des travaux ultérieurs l'importance de la durée de l'hypothermie, qu'elle soit induite par VLTh ou par refroidissement conventionnel. Dans tous les cas, il reste pertinent de chercher à réduire la durée de l'hypothermie si cela est possible puisqu'elle est associée à un risque accru d'infection [122].

En conclusion, l'observation majeure de cette étude est que l'hypothermie ultra-rapide induite par ventilation liquide totale semble fournir une protection vis-à-vis du syndrome post-arrêt cardiaque. Il conviendrait néanmoins de confirmer ces résultats sur un plus large effectif d'animaux, en y ajoutant une évaluation histologique de l'ensemble des organes cibles. Nos observations ayant été conduites dans des conditions produisant un syndrome post-arrêt cardiaque particulièrement sévère, il pourrait aussi être pertinent d'étudier l'effet de la VLTh et du refroidissement conventionnel après une durée d'asphyxie plus courte. Ces évaluations pourront être prochainement conduites avec un ventilateur

liquidien plus perfectionné, qui devrait limiter les risques de baro/voltraumas. C'est, par exemple le cas de l'un de ces dispositifs, nommé Innolivent® (Université de Sherbrooke), adapté à la ventilation liquidienne chez des nouveaux nés [11]. Il pourrait alors être intéressant d'appliquer ce ventilateur liquidien au modèle développé dans cette étude. Ce modèle peut en effet être à la fois considéré comme un modèle d'arrêt cardiaque non choquable ou comme un modèle d'asphyxie néonatale *per se* et les perspectives de ce travail peuvent ainsi dépasser le cadre de l'étude expérimentale de l'arrêt cardiaque non choquable de l'adulte, en aboutissant à des applications cliniques pédiatriques moins lointaines.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - **ABELLA B S, ZHAO D, ALVARADO J ET AL.** - Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation* **109**, pp. 2786-2791. (2004)
- 2 - **ADIBHATLA R M & HATCHER J F** - Phospholipase A(2), reactive oxygen species, and lipid peroxidation in CNS pathologies. *BMB Rep* **41**, pp. 560-567. (2008)
- 3 - **ADRIE C, ADIB-CONQUY M, LAURENT I ET AL.** - Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* **106**, pp. 562-568. (2002)
- 4 - **ADRIE C, LAURENT I, MONCHI M ET AL.** - Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome?. *Curr Opin Crit Care* **10**, pp. 208-212. (2004)
- 5 - **ADRIE C, MONCHI M, LAURENT I ET AL.** - Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, pp. 21-28. (2005)
- 6 - **AL-RAHMANI A, AWAD K, MILLER T F ET AL.** - Effects of partial liquid ventilation with perfluorodecalin in the juvenile rabbit lung after saline injury. *Crit. Care Med.* **28**, pp. 1459-1464. (2000)
- 7 - **ALBAGHDADI A S, BROOKS L A, PRETORIUS A M ET AL.** - Perfluorocarbon induced intra-arrest hypothermia does not improve survival in a swine model of asphyxial cardiac arrest. *Resuscitation* **81**, pp. 353-358. (2010)
- 8 - **ALLEN D M, CHEN L E, SEABER A V ET AL.** - Pathophysiology and related studies of the no reflow phenomenon in skeletal muscle. *Clin. Orthop. Relat. Res.* , pp. 122-133. (1995)
- 9 - **AMES A 3, WRIGHT R L, KOWADA M ET AL.** - Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am. J. Pathol.* **52**, pp. 437-453. (1968)
- 10 - **ANDERSON S E, LIU H, BEYSCHAU A ET AL.** - Effects of cold cardioplegia on pH, Na, and Ca in newborn rabbit hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **290**, p. H1090-7. (2006)
- 11 - **AVOINE O, BOSSÉ D, BEAUDRY B ET AL.** - Total liquid ventilation efficacy in an ovine model of severe meconium aspiration syndrome. *Crit. Care Med.* **39**, pp. 1097-1103. (2011)
- 12 - **AYOUB I M, KOLAROVA J, YI Z ET AL.** - Sodium-hydrogen exchange inhibition during ventricular fibrillation: Beneficial effects on ischemic contracture, action potential duration, reperfusion arrhythmias, myocardial function, and resuscitability. *Circulation* **107**, pp. 1804-1809. (2003)
- 13 - **BALAN I S, FISKUM G, HAZELTON J ET AL.** - Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. *Stroke* **37**, pp. 3008-3013. (2006)
- 14 - **BARTSCH T, ALFKE K, WOLFF S ET AL.** - Focal MR spectroscopy of hippocampal CA-1 lesions in transient global amnesia. *Neurology* **70**, pp. 1030-1035. (2008)
- 15 - **BENVENISTE H** - The excitotoxin hypothesis in relation to cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain*

Metab Rev **3**, pp. 213-245. (1991)

16 - **BERDOWSKI J, BEEKHUIS F, ZWINDERMAN A H ET AL.** - Importance of the first link: description and recognition of an out-of-hospital cardiac arrest in an emergency call. *Circulation* **119**, pp. 2096-2102. (2009)

17 - **BERDOWSKI J, BERG R A, TIJSSSEN J G P ET AL.** - Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* **81**, pp. 1479-1487. (2010)

18 - **BERG R A, HEMPHILL R, ABELLA B S ET AL.** - Part 5: adult basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* **122**, p. S685-705. (2010)

19 - **BERNARD S** - Hypothermia after cardiac arrest: expanding the therapeutic scope. *Crit. Care Med.* **37**, p. S227-33. (2009)

20 - **BERNARD S A & BUIST M** - Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit. Care Med.* **31**, pp. 2041-2051. (2003)

21 - **BERNARD S A, GRAY T W, BUIST M D ET AL.** - Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.* **346**, pp. 557-563. (2002)

22 - **BERNARD S A, JONES B M & HORNE M K** - Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* **30**, pp. 146-153. (1997)

23 - **BICAL O, GERHARDT M F, PAUMIER D ET AL.** - Comparison of different types of cardioplegia and reperfusion on myocardial metabolism and free radical activity. *Circulation* **84**, p. III375-9. (1991)

24 - **BIGELOW W G & MCBIRNIE J E** - Further experiences with hypothermia for intracardiac surgery in monkeys and groundhogs. *Ann. Surg.* **137**, p. p. pp. 361-365. (1953)

25 - **BLOMQVIST P & WIELOCH T** - Ischemic brain damage in rats following cardiac arrest using a long-term recovery model. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **5**, pp. 420-431. (1985)

26 - **BOLLER M & FLETCHER D J** - RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 1: Evidence analysis and consensus process: collaborative path toward small animal CPR guidelines. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* **22 Suppl 1**, p. S4-12. (2012)

27 - **BÖTTIGER B W, MOTSCH J, BÖHRER H ET AL.** - Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* **92**, pp. 2572-2578. (1995)

28 - **BRAUNWALD E & KLONER R A** - The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* **66**, pp. 1146-1149. (1982)

29 - **BROUGHTON B R S, REUTENS D C & SOBEY C G** - Apoptotic Mechanisms After Cerebral Ischemia. *Stroke* **40**, p. e331-e339. (2009)

30 - **CALLAWAY C W, RITTENBERGER J C, LOGUE E S ET AL.** - Hypothermia after cardiac arrest does not alter serum inflammatory markers. *Crit. Care Med.* **36**, pp. 2607-2612. (2008)

- 31 - **CARLONI S, GIRELLI S, SCOPA C ET AL.** - Activation of autophagy and Akt/CREB signaling play an equivalent role in the neuroprotective effect of rapamycin in neonatal hypoxia-ischemia. *Autophagy* **6**, pp. 366-377. (2010)
- 32 - **CAVAILLON J M** - The nonspecific nature of endotoxin tolerance. *Trends Microbiol.* **3**, pp. 320-324. (1995)
- 33 - **CHALKIAS A & XANTHOS T** - Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev* , . (2011)
- 34 - **CHE D, LI L, KOPIL C M ET AL.** - Impact of therapeutic hypothermia onset and duration on survival, neurologic function, and neurodegeneration after cardiac arrest. *Crit. Care Med.* **39**, pp. 1423-1430. (2011)
- 35 - **CHEN J, HSU-CHOU H, LU J ET AL.** - Down-regulation of the glial glutamate transporter GLT-1 in rat hippocampus and striatum and its modulation by a group III metabotropic glutamate receptor antagonist following transient global forebrain ischemia. *Neuropharmacology* **49**, pp. 703-714. (2005)
- 36 - **CHEN M, SONG F, XIE L ET AL.** - Dose-response of vasopressin in a rat model of asphyxial cardiac arrest. *Am J Emerg Med* **27**, pp. 935-941. (2009)
- 37 - **CHENG J M, VALK S D A, DEN UIL C A ET AL.** - Usefulness of intra-aortic balloon pump counterpulsation in patients with cardiogenic shock from acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **104**, pp. 327-332. (2009)
- 38 - **CHENG T, LIU D, GRIFFIN J H ET AL.** - Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat. Med.* **9**, pp. 338-342. (2003)
- 39 - **CHENOUNE M, LIDOUEN F, ADAM C ET AL.** - Ultrafast and Whole-Body Cooling With Total Liquid Ventilation Induces Favorable Neurological and Cardiac Outcomes After Cardiac Arrest in Rabbits. *Circulation* , . (2011)
- 40 - **CHENOUNE M, LIDOUEN F, GHALEH B ET AL.** - Rapid cooling of the heart with total liquid ventilation prevents transmural myocardial infarction following prolonged ischemia in rabbits. *Resuscitation* **81**, pp. 359-362. (2010)
- 41 - **CLARK L C J & GOLLAN F** - Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* **152**, pp. 1755-1756. (1966)
- 42 - **COLE S, OTTO C & HUGHES D** - Cardiopulmonary cerebral resuscitation in small animals - a clinical practice review (part 2). *J. Vet. Emerg. Crit. Care* **13**, pp. 13-23. (2003)
- 43 - **COMBRISSE H** - Système nerveux : Thermorégulation et Prise alimentaire. *Polycopié de l'ENVA.* (2008)
- 44 - **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).
- 45 - **COOPER M S & STEWART P M** - Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N. Engl. J. Med.* **348**, pp. 727-734. (2003)
- 46 - **COSTANTINO M L & FIORE G B** - A model of neonatal tidal liquid ventilation mechanics. *Med Eng*

Phys **23**, pp. 457-471. (2001)

47 - **COUR M, LOUFOUAT J, PAILLARD M ET AL.** - Inhibition of mitochondrial permeability transition to prevent the post-cardiac arrest syndrome: a pre-clinical study. *Eur. Heart J.* **32**, pp. 226-235. (2011)

48 - **CRUMRINE R C & LAMANNA J C** - Regional cerebral metabolites, blood-flow, plasma-volume, and mean transit time in total cerebral ischemia in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **11**, pp. 272-282. (1991)

49 - **CURRY D L & CURRY K P** - Hypothermia and insulin secretion. *Endocrinology* **87**, pp. 750-755. (1970)

50 - **DE MAIO V J, STIELL I G, WELLS G A ET AL.** - Cardiac arrest witnessed by emergency medical services personnel: descriptive epidemiology, prodromal symptoms, and predictors of survival. OPALS study group. *Ann Emerg Med* **35**, pp. 138-146. (2000)

51 - **DEVUN F** - Régulation du pore de transition de perméabilité mitochondriale et toxicité induite par les analogues de l'ubiquinone dans les hépatocytes cancéreux. *Thèse pour l'obtention du grade de docteur de l'université Joseph Fourier* (2008).

52 - **DEYE N, MALISSIN I, BRUN P ET AL.** - Nouvelles problématiques liées à l'hypothermie thérapeutique après un arrêt cardiaque. *Réanimation* **18**, pp. 223-238. (2009)

53 - **DIRNAGL U, IADECOLA C & MOSKOWITZ M A** - Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* **22**, pp. 391-397. (1999)

54 - **DOHERTY P W, McLAUGHLIN P R, BILLINGHAM M ET AL.** - Cardiac damage produced by direct current countershock applied to the heart. *Am. J. Cardiol.* **43**, pp. 225-232. (1979)

55 - **DONGAONKAR R M, STEWART R H, GEISSLER H J ET AL.** - Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function. *Cardiovasc. Res.* **87**, pp. 331-339. (2010)

56 - **DUMAS F, GRIMALDI D, ZUBER B ET AL.** - Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation* **123**, pp. 877-886. (2011)

57 - **EBMEYER U, SAFAR P, RADOVSKY A ET AL.** - Thiopental combination treatments for cerebral resuscitation after prolonged cardiac arrest in dogs. Exploratory outcome study. *Resuscitation* **45**, pp. 119-131. (2000)

58 - **EHRlich M P, McCULLOUGH J N, ZHANG N ET AL.** - Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann. Thorac. Surg.* **73**, pp. 191-197. (2002)

59 - **ESTES N A M** - Predicting and preventing sudden cardiac death. *Circulation* **124**, pp. 651-656. (2011)

60 - **FIELD J M, HAZINSKI M F, SAYRE M R ET AL.** - Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* **122**, p. S640-56. (2010)

61 - **FLETCHER D, BOLLER M, BRAINARD B ET AL.** - RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 7 : Clinical guidelines. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* **22**, p.

S102-S131. (2012)

- 62 - **GOTTLIEB R A & MENTZER R M** - Autophagy during cardiac stress: joys and frustrations of autophagy. *Annu. Rev. Physiol.* **72**, pp. 45-59. (2010)
- 63 - **GOY-THOLLOT I, DECOSNE-JUNOT C & JUNOT S** - *Urgences, réanimation et soins intensifs du chien et du chat* Editions du Point Vétérinaire (Ed.), 2006, p. 95.
- 64 - **GREENSPAN J S, FOX W W, RUBENSTEIN S D ET AL.** - Partial liquid ventilation in critically ill infants receiving extracorporeal life support. Philadelphia Liquid Ventilation Consortium. *Pediatrics* **99**, p. E2. (1997)
- 65 - **GREENSPAN J S, WOLFSON M R, RUBENSTEIN S D ET AL.** - Liquid ventilation of human preterm neonates. *J. Pediatr.* **117**, pp. 106-111. (1990)
- 66 - **GRIFFITHS E J & HALESTRAP A P** - Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem. J.* **307 (Pt 1)**, pp. 93-98. (1995)
- 67 - **GRINES C & INVESTIGATORS OBOTI-I** - Intravascular cooling adjunctive to percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Paper presented at : Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Washington, .* (2004)
- 68 - **HACHIMI-IDRISSI S, CORNE L & HUYGHENS L** - The effect of mild hypothermia and induced hypertension on long term survival rate and neurological outcome after asphyxial cardiac arrest in rats. *Resuscitation* **49**, pp. 73-82. (2001)
- 69 - **HALLSTROM A, COBB L & JOHNSON E** - Dispatcher assisted CPR: implementation and potential benefit. A 12-year study. *Resuscitation* **57(2)**, pp. 123-129. (2003)
- 70 - **HAMMEL H T** - Neurones and temperature regulation. AMRL-TR-65-232. *AMRL TR*, pp. 1-32. (1965)
- 71 - **HEARD K J, PEBERDY M A, SAYRE M R ET AL.** - A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* **81**, pp. 9-14. (2010)
- 72 - **HEBERT F** - *Guide Pratique de médecine interne canine et féline (2ème édition)* Paris : Med'Com (Ed.), 2006, pp. 29-31.
- 73 - **HÉKIMIAN G, BAUGNON T, THUONG M ET AL.** - Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock* **22**, pp. 116-119. (2004)
- 74 - **HERLITZ J, SVENSSON L, ENGDAHL J ET AL.** - Characteristics of cardiac arrest and resuscitation by age group: an analysis from the Swedish Cardiac Arrest Registry. *Am J Emerg Med* **25**, pp. 1025-1031. (2007)
- 75 - **HERNAN L J, FUHRMAN B P, KAISER R E ET AL.** - Perfluorocarbon-associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep. *Crit. Care Med.* **24**, pp. 475-481. (1996)
- 76 - **HIROSE K, OKAJIMA K, TAOKA Y ET AL.** - Activated protein C reduces the ischemia/reperfusion-induced spinal cord injury in rats by inhibiting neutrophil activation. *Ann. Surg.* **232**, pp. 272-280. (2000)

- 77 - **HIRSCHL R B, PARENT A, TOOLEY R ET AL.** - Liquid ventilation improves pulmonary function, gas exchange, and lung injury in a model of respiratory failure. *Ann. Surg.* **221**, pp. 79-88. (1995)
- 78 - **HIRSCHL R B, TOOLEY R, PARENT A ET AL.** - Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* **24**, pp. 1001-1008. (1996)
- 79 - **HOFMEISTER E H, BRAINARD B M & EGGER C M** - Prognostic indicators for dogs and cats with cardiopulmonary arrest treated by cardiopulmonary cerebral resuscitation at a university teaching hospital. *JAVMA* **235**, pp. 50-58. (2009)
- 80 - **HOPPER K, EPSTEIN S, FLETCHER D ET AL.** - RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 3 : Basic Life Support. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* **22**, p. S26-S43. (2012)
- 81 - **HORSTMANN A, FRISCH S, JENTZSCH R T ET AL.** - Resuscitating the heart but losing the brain: brain atrophy in the aftermath of cardiac arrest. *Neurology* **74**, pp. 306-312. (2010)
- 82 - **HSU C, HUANG C, CHANG W ET AL.** - Cardioprotective effect of therapeutic hypothermia for postresuscitation myocardial dysfunction. *Shock* **32**, pp. 210-216. (2009)
- 83 - **HUGHES W G & RUEDY J R** - Should calcium be used in cardiac arrest?. *Am. J. Med.* **81**, pp. 285-296. (1986)
- 84 - **ICHAS F, JOUAVILLE L S & MAZAT J P** - Mitochondria are excitable organelles capable of generating and conveying electrical and calcium signals. *Cell* **89**, pp. 1145-1153. (1997)
- 85 - **JANATA A, WEIHS W, BAYEGAN K ET AL.** - Therapeutic hypothermia with a novel surface cooling device improves neurologic outcome after prolonged cardiac arrest in swine. *Crit. Care Med.* **36**, pp. 895-902. (2008)
- 86 - **JEUNG K W, MIN Y I & HEO T** - Rapidly induced selective cerebral hypothermia using a cold carotid arterial flush during cardiac arrest in a dog model. *Resuscitation* **77**, pp. 235-241. (2008)
- 87 - **JIA X, KOENIG M A, NICKL R ET AL.** - Early electrophysiologic markers predict functional outcome associated with temperature manipulation after cardiac arrest in rats. *Crit. Care Med.* **36**, pp. 1909-1916. (2008)
- 88 - **JIANG M, LIU K, LUO J ET AL.** - Autophagy is a renoprotective mechanism during in vitro hypoxia and in vivo ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Pathol.* **176**, pp. 1181-1192. (2010)
- 89 - **JOHNSTON W H & LATTA H** - Glomerular mesangial and endothelial cell swelling following temporary renal ischemia and its role in the no-reflow phenomenon. *Am. J. Pathol.* **89**, pp. 153-166. (1977)
- 90 - **KALOGERIS T, BAINES C P, KRENZ M ET AL.** - Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol* **298**, pp. 229-317. (2012)
- 91 - **KAWAI K, NITECKA L, RUETZLER C A ET AL.** - Global cerebral ischemia associated with cardiac arrest in the rat: I. Dynamics of early neuronal changes. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **12**, pp. 238-249. (1992)
- 92 - **KERN K B, HILWIG R W, RHEE K H ET AL.** - Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac

arrest: an example of global myocardial stunning. *J. Am. Coll. Cardiol.* **28**, pp. 232-240. (1996)

93 - **KILGANNON J H, JONES A E, SHAPIRO N I ET AL.** - Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* **303**, pp. 2165-2171. (2010)

94 - **KIM Y, YIM H, JEONG S ET AL.** - Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation* **83**, pp. 188-196. (2012)

95 - **KLONER R A, GANOTE C E & JENNINGS R B** - The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* **54**, pp. 1496-1508. (1974)

96 - **KOHT A, CANE R & CERULLO L J** - Serum potassium levels during prolonged hypothermia. *Intensive Care Med* **9**, pp. 275-277. (1983)

97 - **KONTOS H A** - Oxygen radicals in cerebral ischemia: the 2001 Willis lecture. *Stroke* **32**, pp. 2712-2716. (2001)

98 - **KUBOYAMA K, SAFAR P, OKU K ET AL.** - Mild hypothermia after cardiac arrest in dogs does not affect postarrest cerebral oxygen uptake/delivery mismatching. *Resuscitation* **27**, pp. 231-244. (1994)

99 - **KUBOYAMA K, SAFAR P, RADOVSKY A ET AL.** - Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit. Care Med.* **21**, pp. 1348-1358. (1993)

100 - **LACOLLEY P, BABUTY D, BOULANGER C ET AL.** - *Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux* John Libbey (Ed.), 2008, pp. 311-314.

101 - **LAINE G A & ALLEN S J** - Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circ. Res.* **68**, pp. 1713-1721. (1991)

102 - **LAURENT I, MONCHI M, CHICHE J ET AL.** - Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J. Am. Coll. Cardiol.* **40**, pp. 2110-2116. (2002)

103 - **LAVER S, FARROW C, TURNER D ET AL.** - Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* **30**, pp. 2126-2128. (2004)

104 - **LEACH C L, GREENSPAN J S, RUBENSTEIN S D ET AL.** - Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group. *N. Engl. J. Med.* **335**, pp. 761-767. (1996)

105 - **LEACH C L, HOLM B, MORIN F C 3 ET AL.** - Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant. *J. Pediatr.* **126**, pp. 412-420. (1995)

106 - **LEWERENZ J, DARGUSCH R & MAHER P** - Lactacidosis modulates glutathione metabolism and oxidative glutamate toxicity. *J. Neurochem.* **113**, pp. 502-514. (2010)

107 - **LIDOUREN F** - Etude de la ventilation liquide totale hypothermisante sur la dysfonction myocardique post-infarctus chez le lapin. *Mémoire pour l'obtention du diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes.* Ecole Pratique des Hautes Etudes. (2009).

- 108 - **LIN H W, DEFAZIO R A, DELLA-MORTE D ET AL.** - Derangements of post-ischemic cerebral blood flow by protein kinase C delta. *Neuroscience* **171**, pp. 566-576. (2010)
- 109 - **LIPTON P** - Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.* **79**, pp. 1431-1568. (1999)
- 110 - **LISS H P** - A history of resuscitation. *Ann Emerg Med* **15**, pp. 65-72. (1986)
- 111 - **LUNDBYE J B, RAI M, RAMU B ET AL.** - Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation* , (2011)
- 112 - **MAITRE P & GOY-THOLLOT I** - Conduite à tenir lors d'un arrêt cardio-respiratoire. *Le Point Vétérinaire* **285**, pp. 41-45. (2008)
- 113 - **MAITRE P & GOY-THOLLOT I** - Se préparer à la réanimation des carnivores domestiques. *Le Point vétérinaire* **287**, pp. 14-15. (2008)
- 114 - **MANCIET L H, POOLE D C, McDONAGH P F ET AL.** - Microvascular compression during myocardial ischemia: mechanistic basis for no-reflow phenomenon. *Am. J. Physiol.* **266**, p. H1541-50. (1994)
- 115 - **MARKS S** - Cardiopulmonary resuscitation and oxygen therapy. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.* **29**, pp. 956-969. (1999)
- 116 - **MAXWELL W L, WATSON A, QUEEN R ET AL.** - Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective. *J. Neurotrauma* **22**, pp. 873-884. (2005)
- 117 - **MAY J W J, CHAIT L A, O'BRIEN B M ET AL.** - The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast. Reconstr. Surg.* **61**, pp. 256-267. (1978)
- 118 - **McCULLOUGH J N, ZHANG N, REICH D L ET AL.** - Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann. Thorac. Surg.* **67**, p. 1895-9; discussion 1919-21. (1999)
- 119 - **McMICHAEL M, HERRING J, FLETCHER D ET AL.** - RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 2 : Preparedness and prevention. *Journal of veterinary emergency and critical care* **22**, p. S13-S25. (2012)
- 120 - **MENEGAZZI J J, RITTENBERGER J C, SUFFOLETTO B P ET AL.** - Effects of pre-arrest and intra-arrest hypothermia on ventricular fibrillation and resuscitation. *Resuscitation* **80**, pp. 126-132. (2009)
- 121 - **MEYBOHM P, GRUENEWALD M, ZACHAROWSKI K D ET AL.** - Mild hypothermia alone or in combination with anesthetic post-conditioning reduces expression of inflammatory cytokines in the cerebral cortex of pigs after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* **14**, p. R21. (2010)
- 122 - **MONGARDON N, PERBET S, LEMIALE V ET AL.** - Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit. Care Med.* **39**, pp. 1359-1364. (2011)
- 123 - **MORRISON S F, NAKAMURA K & MADDEN C J** - Central control of thermogenesis in mammals. *Exp. Physiol.* **93**, pp. 773-797. (2008)
- 124 - **MUNFORD R S & PUGIN J** - Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can

be immunosuppressive. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **163**, pp. 316-321. (2001)

125 - **NEGOVSKY V A** - The second step in resuscitation--the treatment of the 'post-resuscitation disease'. *Resuscitation* **1**, pp. 1-7. (1972)

126 - **NEVES L A, ALMEIDA A P, KHOSLA M C ET AL.** - Effect of angiotensin-(1-7) on reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **30**, pp. 801-809. (1997)

127 - **NING X H, XU C S, SONG Y C ET AL.** - Hypothermia preserves function and signaling for mitochondrial biogenesis during subsequent ischemia. *Am. J. Physiol.* **274**, p. H786-93. (1998)

128 - **NING X, CHI E Y, BUROKER N E ET AL.** - Moderate hypothermia (30 degrees C) maintains myocardial integrity and modifies response of cell survival proteins after reperfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **293**, p. H2119-28. (2007)

129 - **NOLAN J P, NEUMAR R W, ADRIE C ET AL.** - Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* **79**, pp. 350-379. (2008)

130 - **NOZARI A, SAFAR P, STEZOSKI S W ET AL.** - Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* **113**, pp. 2690-2696. (2006)

131 - **O'NEILL W & INVESTIGATORS OBOTC-M** - A prospective randomized trial of mild systemic hypothermia during PCI treatment of ST elevation myocardial infarction. *Paper presented at : 15th annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics , .* (2003)

132 - **OLIVECRONA G K, GÖTBERG M, HARNEK J ET AL.** - Mild hypothermia reduces cardiac post-ischemic reactive hyperemia. *BMC Cardiovasc Disord* **7**, p. 5. (2007)

133 - **OUYANG Y, VOLOBOUOVA L A, XU L ET AL.** - Selective dysfunction of hippocampal CA1 astrocytes contributes to delayed neuronal damage after transient forebrain ischemia. *J. Neurosci.* **27**, pp. 4253-4260. (2007)

134 - **PARIAUT R, KÉROACK S & TRONCY E** - Traitement des urgences en cardiologie : L'arrêt cardiorespiratoire. *Le Point Vétérinaire : Actualité thérapeutiques en cardiologie du chien et du chat* **33**, pp. 109-111. (2002)

135 - **PEBERDY M A, CALLAWAY C W, NEUMAR R W ET AL.** - Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* **122**, p. S768-86. (2010)

136 - **PELTIER V** - L'hypothermie thérapeutique dans la prévention des séquelles consécutives à l'arrêt cardiorespiratoire chez les carnivores domestiques : Etat de l'art et étude prospective des arrêts cardiorespiratoires survenant à l'ENVA. *Thèse pour le doctorat vétérinaire.* Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. (2009).

137 - **PLUNKETT S & MACMICHAEL M** - Cardiopulmonary Resuscitation in Small Animal Medicine : An update. *J. Vet. Intern. Med.* **22**, pp. 9-25. (2008)

138 - **POHLMANN J R, BRANT D O, DAUL M A ET AL.** - Total liquid ventilation provides superior

respiratory support to conventional mechanical ventilation in a large animal model of severe respiratory failure. *ASAIO J.* **57**, pp. 1-8. (2011)

139 - **POLDERMAN K H & HEROLD I** - Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit. Care Med.* **37**, pp. 1101-1120. (2009)

140 - **POLDERMAN K H, RIJNSBURGER E R, PEERDEMAN S M ET AL.** - Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit. Care Med.* **33**, pp. 2744-2751. (2005)

141 - **PRICE S, UDDIN S & QUINN T** - Echocardiography in cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* **16**, pp. 211-215. (2010)

142 - **RADOVSKY A, SAFAR P, STERZ F ET AL.** - Regional prevalence and distribution of ischemic neurons in dog brains 96 hours after cardiac arrest of 0 to 20 minutes. *Stroke* **26**, p. 2127-33; discussion 2133-4. (1995)

143 - **RANA M, W SCHRÖDER J, SAYGILI E ET AL.** - Comparative evaluation of the usability of 2 different methods to perform mild hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Int. J. Cardiol.* **152**, pp. 321-326. (2011)

144 - **REDBERG R F, TUCKER K J, COHEN T J ET AL.** - Physiology of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. A transesophageal echocardiographic study. *Circulation* **88**, pp. 534-542. (1993)

145 - **REDMAN J & WORTHLEY L I** - Antiarrhythmic and haemodynamic effects of the commonly used intravenous electrolytes. *Crit Care Resusc* **3**, pp. 22-34. (2001)

146 - **REFFELMANN T & KLONER R A** - The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* **87**, pp. 162-168. (2002)

147 - **REICKERT C A, RICH P B, CROTTI S ET AL.** - Partial liquid ventilation and positive end-expiratory pressure reduce ventilator-induced lung injury in an ovine model of acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* **30**, pp. 182-189. (2002)

148 - **RHINOCHILL** - [En ligne] [www.rhinochill.info]. (consulté en aout 2012).

149 - **RICARD J, DREYFUSS D, LAISSY J ET AL.** - Dose-response effect of perfluorocarbon administration on lung microvascular permeability in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **168**, pp. 1378-1382. (2003)

150 - **RIESER T M** - Cardiopulmonary resuscitation. *Clin Tech Small Anim Pract* **15**, pp. 76-81. (2000)

151 - **RITER H G, BROOKS L A, PRETORIUS A M ET AL.** - Intra-arrest hypothermia: both cold liquid ventilation with perfluorocarbons and cold intravenous saline rapidly achieve hypothermia, but only cold liquid ventilation improves resumption of spontaneous circulation. *Resuscitation* **80**, pp. 561-566. (2009)

152 - **ROBINSON G R 2 & HESS D** - Postdischarge survival and functional status following in-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Chest* **105**, pp. 991-996. (1994)

153 - **ROSENBERG P A & AIZENMAN E** - Hundred-fold increase in neuronal vulnerability to glutamate

- toxicity in astrocyte-poor cultures of rat cerebral cortex. *Neurosci. Lett.* **103**, pp. 162-168. (1989)
- 154 - **RUBERTSSON S, GRENVIK A & WIKLUND L** - Blood flow and perfusion pressure during open-chest versus closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit. Care Med.* **23**, pp. 715-725. (1995)
- 155 - **SAFAR P J & KOCHANEK P M** - Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* **346**, pp. 612-613. (2002)
- 156 - **SANDRONI C & NOLAN J** - ERC 2010 guidelines for adult and pediatric resuscitation: summary of major changes. *Minerva Anesthesiol* **77**, pp. 220-226. (2011)
- 157 - **SCARABELLI T, STEPHANOU A, RAYMENT N ET AL.** - Apoptosis of endothelial cells precedes myocyte cell apoptosis in ischemia/reperfusion injury. *Circulation* **104**, pp. 253-256. (2001)
- 158 - **SCHWARTZ B G, KLONER R A, THOMAS J L ET AL.** - Therapeutic Hypothermia for Acute Myocardial Infarction and Cardiac Arrest. *Am. J. Cardiol.* . . (2012)
- 159 - **SHAFFER T H, FORMAN D L & WOLFSON M R** - Physiological effects of ventilation with liquid fluorocarbon at controlled temperatures. *Undersea Biomed Res* **11**, pp. 287-298. (1984)
- 160 - **SOUPLET E** - Comprendre et traiter les principales urgences médicales vitales chez le chien et le chat. *Thèse pour le doctorat vétérinaire.* Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (2006).
- 161 - **STAFFEY K S, DENDI R, BROOKS L A ET AL.** - Liquid ventilation with perfluorocarbons facilitates resumption of spontaneous circulation in a swine cardiac arrest model. *Resuscitation* **78**, pp. 77-84. (2008)
- 162 - **STUB D, BERNARD S, DUFFY S J ET AL.** - Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation* **123**, pp. 1428-1435. (2011)
- 163 - **SUNDGREEN C, LARSEN F S, HERZOG T M ET AL.** - Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* **32**, pp. 128-132. (2001)
- 164 - **TAKATA K, TAKEDA Y, SATO T ET AL.** - Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats. *Crit. Care Med.* **33**, pp. 1340-1345. (2005)
- 165 - **TEODORESCU C, REINIER K, DERVAN C ET AL.** - Factors associated with pulseless electric activity versus ventricular fibrillation: the Oregon sudden unexpected death study. *Circulation* **122**, pp. 2116-2122. (2010)
- 166 - **TESTORI C, STERZ F, BEHRINGER W ET AL.** - Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* **82**, pp. 1162-1167. (2011)
- 167 - **THE HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP** - Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* **346**, pp. 549-556. (2002)
- 168 - **TISSIER R, CHENOUNE M, GHALEH B ET AL.** - The small chill: mild hypothermia for cardioprotection?. *Cardiovasc. Res.* **88**, pp. 406-414. (2010)
- 169 - **TISSIER R, CHENOUNE M, PONS S ET AL.** - Mild hypothermia reduces per-ischemic reactive oxygen

species production and preserves mitochondrial respiratory complexes. *Resuscitation* , . (2012)

170 - **TISSIER R, COUVREUR N, GHALEH B ET AL.** - Rapid cooling preserves the ischaemic myocardium against mitochondrial damage and left ventricular dysfunction. *Cardiovasc. Res.* **83**, pp. 345-353. (2009)

171 - **TISSIER R, GHALEH B, COHEN M V ET AL.** - Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc. Res.* **94**, pp. 217-225. (2012)

172 - **VAAGENES P, GINSBERG M, EBMEYER U ET AL.** - Cerebral resuscitation from cardiac arrest: pathophysiologic mechanisms. *Crit. Care Med.* **24**, p. S57-68. (1996)

173 - **VÅGA A, BUSCH M, KARLSEN T E ET AL.** - A pilot study of key nursing aspects with different cooling methods and devices in the ICU. *Resuscitation* **76**, pp. 25-30. (2008)

174 - **VAILLANCOURT C, STIELL I G** - Cardiac arrest care and emergency medical services in Canada. *Can J Cardiol* **20**, pp. 1081-1090. (2004)

175 - **VAJDOVICH P** - Free Radicals and Antioxidants in Inflammatory Processes and Ischemia-Reperfusion Injury. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **38**, pp. 31-123. (2008)

176 - **VARON J & ACOSTA P** - Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest* **133**, pp. 1267-1274. (2008)

177 - **VARVAROUSI G, GOULAS S, AGROGIANNIS G ET AL.** - Epinephrine, vasopressin, and nitroglycerin improve neurologic outcome in porcine asphyxial cardiac arrest. *Am J Emerg Med* , . (2012)

178 - **VARVAROUSI G, XANTHOS T, LAPPAS T ET AL.** - Asphyxial cardiac arrest, resuscitation and neurological outcome in a Landrace/Large-White swine model. *Lab. Anim.* **45**, pp. 184-190. (2011)

179 - **VISNER M S, ARENTZEN C E, PARRISH D G ET AL.** - Effects of global ischemia on the diastolic properties of the left ventricle in the conscious dog. *Circulation* **71**, pp. 610-619. (1985)

180 - **WALTERS J H, MORLEY P T & NOLAN J P** - The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: A systematic review. *Resuscitation* , . (2011)

181 - **WARE L B & MATTHAY M A** - The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **342**, pp. 1334-1349. (2000)

182 - **WEISS J N, KORGE P, HONDA H M ET AL.** - Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease. *Circ. Res.* **93**, pp. 292-301. (2003)

183 - **WHITE B C, GROSSMAN L I, O'NEIL B J ET AL.** - Global brain ischemia and reperfusion. *Ann Emerg Med* **27**, pp. 588-594. (1996)

184 - **WIKIPEDIA** - Hippocampe (cerveau). [En ligne] Mise à jour en juillet 2011. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Hippocampe_%28cerveau%29]. (Consulté en août 2011).

185 - **WIKIPEDIA.** - Ischémie. [En ligne] Mise à jour en avril 2010. [<http://fr.wikipedia.org/wiki/Isch%C3%A9mie>]. (consulté en octobre 2010).

186 - **WINGFIELD W E & VAN PELT D R** - Respiratory and cardiopulmonary arrest in dogs and cats:

265 cases (1986-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **200**, pp. 1993-1996. (1992)

187 - **WOLFF B, MACHILL K, SCHUMACHER D ET AL.** - Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int. J. Cardiol.* **133**, pp. 223-228. (2009)

188 - **WOLFSON M R & SHAFFER T H** - Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: ventilation and beyond. *Paediatr Respir Rev* **6**, pp. 117-127. (2005)

189 - **XANTHOS T, BASSIAKOU E, DONTAS I ET AL.** - Abdominal compressions do not achieve similar survival rates compared with chest compressions: an experimental study. *Am J Emerg Med* , . (2010)

190 - **XIAO F, SAFAR P & RADOVSKY A** - Mild protective and resuscitative hypothermia for asphyxial cardiac arrest in rats. *Am J Emerg Med* **16**, pp. 17-25. (1998)

191 - **XU L, YENARI M A, STEINBERG G K ET AL.** - Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **22**, pp. 21-28. (2002)

192 - **YANG S S, JENG M J, McSHANE R ET AL.** - Cold perfluorochemical-induced hypothermia protects lung integrity in normal rabbits. *Biol. Neonate* **87**, pp. 60-65. (2005)

193 - **YANG X, LIU Y, YANG X ET AL.** - Cardioprotection by mild hypothermia during ischemia involves preservation of ERK activity. *Basic Res. Cardiol.* **106**, pp. 421-430. (2011)

194 - **YE S, WENG Y, SUN S ET AL.** - Comparison of the durations of mild therapeutic hypothermia on outcome after cardiopulmonary resuscitation in the rat. *Circulation* **125**, pp. 123-129. (2012)

195 - **ZHAO D, ABELLA B S, BEISER D G ET AL.** - Intra-arrest cooling with delayed reperfusion yields higher survival than earlier normothermic resuscitation in a mouse model of cardiac arrest. *Resuscitation* **77**, pp. 242-249. (2008)

196 - **ZHENG Z J, CROFT J B, GILES W H ET AL.** - Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* **104**, pp. 2158-2163. (2001)

VENTILATION LIQUIDE TOTALE HYPOTHERMISANTE AU DÉCOURS D'UN ARRÊT CARDIAQUE : ÉTUDE EXPÉRIIMENTALE

Nom et prénom : KOHLHAUER Matthias

RÉSUMÉ :

Le bénéfice obtenu lors d'une hypothermie thérapeutique au décours d'un arrêt cardiaque est aujourd'hui bien documenté lors d'arrêt cardiaque choquable (fibrillation ventriculaire) mais reste controversé lors d'arrêt cardiaque non choquable (asystolie ou dissociation électro-mécanique). La vitesse d'instauration de l'hypothermie conditionne probablement l'obtention de ce bénéfice. Cela justifie l'intérêt de rechercher des approches permettant un refroidissement rapide de l'organisme. L'un des moyens les plus rapides d'induction de l'hypothermie est la ventilation liquide totale par des perfluorocarbones. L'objectif du présent projet a été de démontrer expérimentalement l'effet de la ventilation liquide totale hypothermisante sur le syndrome post-arrêt cardiaque consécutif à un arrêt cardiaque non choquable.

Notre étude a inclus 15 lapins aléatoirement répartis en 3 groupes soumis, après un arrêt cardiaque, à une réanimation en conditions normothermes, ou avec un refroidissement conventionnel (couverture froide et perfusion à 4°C) ou un épisode de ventilation liquide totale hypothermisante. Les résultats montrent une amélioration du taux de survie des animaux ayant subi la ventilation liquide totale hypothermisante par rapport au deux autres groupes. Cette amélioration de la survie s'accompagne d'une amélioration de la récupération neurologique le jour suivant l'arrêt cardiaque.

Ces observations devront être confirmées sur une étude à plus large effectif et avec un prototype de ventilateur liquidien plus adapté.

MOTS-CLEFS : ARRÊT CARDIAQUE ; ARRÊT CARDIAQUE CHOQUABLE ; ARRÊT CARDIAQUE NON CHOQUABLE ; RÉANIMATION ; RÉANIMATION CARDIOPULMONAIRE ; ISCHÉMIE ; SYNDROME POST-ARRÊT CARDIAQUE ; NEUROPROTECTION ; CARDIOPROTECTION ; HYPOTHERMIE ; VENTILATION LIQUIDE ; VENTILATION LIQUIDE TOTALE ; LAPINS ; ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT ; ALFORT.

Jury :

Président : Pr

Directeur : Dr. Tissier

Assesseur : Dr. Zilberstein

HYPOTHERMIC TOTAL LIQUID VENTILATION AFTER CARDIAC

ARREST : EXPERIMENTAL STUDY

Given name : Matthias

SURNAME : KOHLHAUER

SUMMARY :

The benefit offered by therapeutic hypothermia after cardiac arrest is admitted after shockable cardiac arrest (ventricular fibrillation) whereas it's controversial after non-shockable cardiac arrest (asystolia or pulseless electrical activity). This benefit is probably closely related to the cooling rate, supporting the relevance of ultra-fast cooling approaches. One of the faster way to cool a body is the total liquid ventilation with perfluorocarbons. The aim of the present study is to investigate the effect of hypothermic total liquid ventilation on the post-cardiac arrest syndrome after non shockable cardiac arrest.

We included 15 rabbits randomly assigned, after cardiac arrest, to 3 groups submitted to a normothermic resuscitation or a conventionnal cooling (cold blankets and cold saline perfusion) or hypothermic total liquid ventilation. A higher survival rate was importantly observed in rabbits submitted to total liquid ventilation as compared to the other groups. This improvement was related to a better neurologic outcome the day after the cardiac arrest. Those results should now be inverstigated in a study with larger number of animals and using an clinically relevant liquid ventilator .

KEYS-WORDS : CARDIAC ARREST ; SHOCKABLE CARDIAC ARREST ; NON SHOCKABLE CARDIAQUE ARREST ; RESUSCITATION ; CARDIOPULMONARY RESUSCITATION ; POST-CARDIAC ARREST SYNDROME ; CARDIOPROTECTION ; NEUROPROTECTION ; LIQUID VENTILATION ; TOTAL LIQUID VENTILATION ; RABBITS ; ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT ; ALFORT.

Jury :

President : Pr

Director : Dr. Tissier

Assessor : Dr. Zilberstein