



HAL
open science

Physiopathologie cardio-pulmonaire sur un modèle porcin d'arrêt cardiaque réfractaire en hypothermie profonde traité par assistance circulatoire

Guillaume Debaty

► **To cite this version:**

Guillaume Debaty. Physiopathologie cardio-pulmonaire sur un modèle porcin d'arrêt cardiaque réfractaire en hypothermie profonde traité par assistance circulatoire. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes, 2015. Français. NNT : 2015GREAS041 . tel-01562710

HAL Id: tel-01562710

<https://theses.hal.science/tel-01562710>

Submitted on 17 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : Biotechnologie, instrumentation, signal et imagerie pour la biologie, la médecine et l'environnement

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Guillaume DEBATY

Thèse dirigée par « **Raphael BRIOT** » et codirigée par « **Stéphane TANGUY** »

préparée au sein du Laboratoire TIMC-IMAG, Équipe PRETA

dans l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement

**Physiopathologie cardio-pulmonaire sur un modèle porcin d'arrêt
cardiaque réfractaire en hypothermie profonde
traité par assistance circulatoire**

Thèse soutenue publiquement le **14 décembre 2015**

devant le jury composé de :

Monsieur François BOUCHER

Professeur à l'Université Grenoble Alpes, Président du jury

Monsieur Pierre-Yves GUEUGNIAUD

PU-PH au groupement hospitalier Edouard Herriot, Lyon, Rapporteur

Monsieur Alain CARIOU

PU-PH à l'hôpital Cochin, Paris, Rapporteur

Monsieur Beat WALPOTH

Professeur à l'Université de Genève, Suisse, Membre

Monsieur Olivier CHAVANON

PU-PH au CHU de Grenoble, Membre

Monsieur Raphael BRIOT

MCU-PH au CHU de Grenoble, Directeur de Thèse

Monsieur Stéphane TANGUY

Maître de conférences à l'Université Grenoble Alpes, Membre invité



Résumé

Introduction : L'hypothermie accidentelle est associée à un taux important de morbidité et de mortalité, notamment en cas d'hypothermie accidentelle sévère où le risque d'arrêt cardiaque est très élevé. L'Extracorporeal Life Support (ECLS) est le traitement de référence dans le cas d'hypothermie avec arrêt cardiaque ou instabilité hémodynamique réfractaire au traitement médical. Il n'existe pas de recommandations concernant les modalités optimales de réchauffement.

L'objectif de ce travail était de développer un modèle expérimental porcin d'arrêt cardiaque en hypothermie profonde afin d'étudier la réponse physiopathologique cardiaque et pulmonaire pendant le refroidissement et le réchauffement par ECLS. Nous avons également évalué l'impact de différentes stratégies de réchauffement (en terme de débit d'ECLS et de delta de température entre l'ECLS et la température centrale) sur les lésions cardiaques et pulmonaires.

Méthode : Deux protocoles expérimentaux ont été réalisés. Les animaux ont été canulés pour ECLS, refroidis jusqu'à l'obtention d'un arrêt cardiaque (AC) en hypothermie profonde et soumis à 30 minutes d'ischémie complète. Protocole A (n = 24) : durant la phase de réchauffement, les animaux étaient randomisés en 4 groupes selon un plan factoriel 2x2 comparant un débit normal d'ECLS de 3l/min (groupe NF) à un débit réduit de 1,5 l/min (groupe LF) ainsi qu'un delta de température entre la température centrale et le circuit d'ECLS limité à 5°C, ou une température d'ECLS à 38°C. Protocole B (n = 20) : les animaux ont été randomisés en 2 groupes pendant le réchauffement : un groupe NF et un groupe LF avec un delta de température de 5°C. L'impact de l'ECLS sur le débit cardiaque en fin de réchauffement a été évalué par une technique de thermodilution (site d'injection du catheter Swan Ganz positionné dans le ventricule droit) et contrôlé par une technique écho-doppler (au niveau de l'artère pulmonaire). Le débit cardiaque, l'hémodynamique et des paramètres de fonction pulmonaire étaient évalués. Des marqueurs biologiques de lésions d'ischémie/reperfusion étaient mesurés.

Résultats : Protocole A : Le débit cardiaque final était réduit dans les groupes LF comparé aux groupes NF (1.96 ± 1.4 vs. 3.34 ± 1.7 L/min, $p=0.05$). L'augmentation de RAGE était plus élevée dans les groupes avec une température d'ECLS à 38°C comparée aux groupes avec delta contrôlé. Protocole B : Durant la phase de refroidissement, le débit cardiaque, la fréquence cardiaque et la pression artérielle ont diminué de façon continue. La pression artérielle pulmonaire avait tendance à augmenter à 32°C comparée à la valeur initiale (20.2 ± 1.7 vs. 29.1 ± 5.6 mmHg, $p=0.09$). Pendant le réchauffement, la pression artérielle moyenne était plus élevée dans le groupe NF vs. groupe LF à 20°C et 25°C ($p=0.003$ and 0.05 , respectivement). Après réchauffement à 35°C, le débit cardiaque était de 3.9 ± 0.5 L/min dans le groupe NF vs. 2.7 ± 0.5 L/min dans le groupe LF ($p=0.06$). Sous ECLS, le débit cardiaque gauche était inversement proportionnel au débit d'ECLS. En fin de réchauffement, le débit ECLS n'avait pas d'impact significatif sur les résistances pulmonaires.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que le réchauffement par ECLS des arrêts cardiaques en hypothermie profonde, en utilisant un débit d'ECLS normal avec un delta de température n'excédant pas 5°C par rapport à la température centrale, pourrait être la stratégie la moins délétère au niveau cardiaque et pulmonaire. L'ECLS à débit normal diminuait la dysfonction myocardique en fin de réchauffement et ne majorait pas les résistances vasculaires pulmonaires par rapport au groupe avec un débit d'ECLS réduit. Un delta important entre la température centrale et celle de l'ECLS augmentait le taux du biomarqueur associés aux lésions pulmonaires. Ce modèle expérimental sur grands mammifères apporte des éléments physiopathologiques dans le choix des modalités de réchauffement des patients victimes d'hypothermie accidentelle profonde et pourrait permettre d'évaluer d'autres stratégies thérapeutiques dans ce contexte.

Abstract

Introduction: Accidental hypothermia is associated with significant mortality and morbidity, especially when core temperature is under 28°C with an increased risk of cardiac arrest. Extracorporeal life support (ECLS) is the preferred treatment in case of cardiac arrest or hemodynamic instability not responding to medical treatment. There are no current guidelines concerning the optimal rewarming strategy. The aim of this work was to develop a porcine experimental model of deep hypothermic cardiac arrest (DHCA) in order to assess the cardiac and pulmonary pathophysiological response during cooling and rewarming with ECLS. We also aimed to assess the impact of different ECLS blood flow rates on cardiopulmonary lesions.

Method: Two experimental protocols were performed. Pigs were cannulated for ECLS, cooled until DHCA occurred and subjected to 30 min of cardiac arrest. Protocol A (n = 24): during the rewarming phase, pigs were randomized into 4 groups with 2X2 factorial design. We compared a low blood flow rate of 1.5 L/min (group LF) vs. a normal flow rate of 3.0 L/min (group NF) and a temperature during ECLS adjusted to 5°C above the central core temperature vs. 38°C maintained throughout the rewarming phase. Protocol B (n = 20): Animals were also randomized in 2 groups during rewarming, a group NF and a group LF with a controlled temperature delta of 5°C. In order to assess the physiological impact of ECLS on cardiac output at the end of rewarming we measured flow in the pulmonary artery using a modified thermodilution technique using the Swan-Ganz catheter (injection site inserted in the right ventricle) controlled also by an echocardiographic measurement. Cardiac output, hemodynamics and pulmonary function parameters were evaluated. Biological markers of ischemia/reperfusion injuries were analyzed.

Results: Protocol A : The final cardiac output was reduced in the low flow rate versus the high flow rate groups (1.96±1.4 versus 3.34±1.7 L/min, $p=0.05$). The increase in the serum RAGE concentration was higher in the 38°C rewarming temperature groups compared to 5°C above adjusted temperature.

Protocol B: During the cooling phase, cardiac output, heart rhythm, and blood pressure decreased continuously. Pulmonary artery pressure tended to increase at 32°C compared to initial value (20.2 ± 1.7 vs. 29.1 ± 5.6 mmHg, $p=0.09$). During rewarming, arterial blood pressure was higher at 20° and 25°C in group NF vs. Group LF ($p=0.003$ and 0.05, respectively). After rewarming at 35°C, cardiac output was 3.9 ± 0.5 in the group NF vs. 2.7 ± 0.5 L/min in group LF ($p=0.06$). Under ECLS cardiac output was inversely proportional to ECLS flow rate. ECLS flow rate did not significantly change pulmonary vascular resistance.

Conclusion: Our results suggest that ECLS rewarming for DHCA patients, using a normal inflow rate of ECLS and a controlled temperature with less than 5°C between ECLS and core temperature could be the less deleterious rewarming strategy to limit cardiac and pulmonary dysfunction. A normal inflow rate of ECLS decreased cardiac dysfunction after rewarming and did not increased pulmonary vascular resistance compared to a low flow rate. A non controlled temperature delta between core temperature and ECLS increased biomarkers level of lung injury. This experimental model on pigs bring some pathophysiological finding for the rewarming strategy of patients who suffer deep accidental hypothermia and could allow to assess different therapeutic strategy in this context.

Remerciements

A Messieurs les membres du jury

Monsieur le Professeur François BOUCHER

Je te remercie vivement d'avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour l'accueil chaleureux qui m'a été fait dans le laboratoire.

Monsieur le Docteur Raphaël BRIOT

Je te remercie de m'avoir initié à la recherche expérimentale ainsi que pour ton soutien et ton encadrement durant toute ces années de master et de thèse. Ces nouvelles perspectives que tu m'as ouvertes m'ont énormément apporté sur le plan professionnel et personnel. Je t'en serai toujours reconnaissant. J'espère que nous aurons l'occasion de poursuivre des projets de recherche notamment expérimentale en commun.

Monsieur le Professeur Alain CARIOU

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail probablement un peu éloigné de vos centres de recherche principaux. Votre expertise et la dynamique que vous avez réussie à développer au niveau de la recherche sur l'arrêt cardiaque sont un modèle. Merci de votre soutien et de m'avoir permis de m'impliquer avec vous récemment sur des projets intéressants concernant l'hypothermie et les soins post arrêt cardiaque.

Monsieur le Professeur Olivier CHAVANON

Vous avez été un soutien depuis le début de ce projet. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'espère que nous poursuivrons notre collaboration et que des projets communs continueront à voir le jour.

Monsieur le Professeur Pierre-Yves GUEUGNIAUD

J'ai fait mes débuts en recherche clinique dans l'arrêt cardiaque grâce à toi, il y a déjà quelques années. Ton expertise dans ce domaine m'a beaucoup aidé et je te remercie pour ton soutien et tes conseils depuis mes débuts en médecine d'urgence. Je te remercie vivement d'avoir accepté de juger ce travail et je nous souhaite la poursuite d'une collaboration fructueuse au niveau régional et national.

Monsieur le Professeur Beat WALPOTH

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'enrichir mon travail de votre expertise internationalement reconnue dans ce domaine. C'est un honneur de vous avoir dans ce jury. Je vous assure de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Stéphane Tanguy

Je te remercie d'avoir accepté de co-encadrer un « clinicien » dans ce travail de thèse. Tes conseils ont été précieux et j'espère que nous aurons l'occasion de poursuivre notre collaboration.

A tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail

Monsieur Vincent Bach, Mme Alix Martin, Madame Angélique Brouta, Madame Annie Foquin, Madame Dorra Guergour, Monsieur Hervé Chaussard et toute l'équipe du CRSSA

Mme le Professeur Françoise Carpentier et Monsieur le Professeur Vincent Danel

Je vous remercie tous les 2 vos conseils depuis mes débuts en médecine d'urgence et votre précieux soutien pour mon projet universitaire. Merci pour tout ce que vous avez fait pour la médecine d'urgence à Grenoble.

A toute l'équipe du SAMU 38 et des urgences qui ont soutenu et facilité la réalisation de ce travail.

Sommaire

RESUME	3
ABSTRACT	4
REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
ABREVIATIONS	10
I. INTRODUCTION	12
II. RATIONNEL	14
A. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'HYPOTHERMIE ACCIDENTELLE	14
B. CLASSIFICATION	14
C. THERMOREGULATION	15
D. PHYSIOPATHOLOGIE ET SYMPTOMATOLOGIE	19
1. EFFETS METABOLIQUES	19
2. EFFETS CARDIO-VASCULAIRES	20
3. EFFETS RESPIRATOIRES	22
4. EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX	23
5. EFFETS SUR L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE	23
6. AUTRES EFFETS	25
E. DIAGNOSTIC	25
F. STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE	25
SPECIFICITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES EN CAS D'ARRET CARDIAQUE	27
G. EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT DE RECHAUFFEMENT	28
1. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT	28
2. ECLS DE RECHAUFFEMENT DANS L'HYPOTHERMIE ACCIDENTELLE	30
3. EFFET DE L'ECLS SUR LA CIRCULATION SYSTEMIQUE ET PULMONAIRE	31
4. COMPLICATIONS DE L'ECLS	33
H. CONCLUSION	33

III. <u>ÉTAT DES LIEUX DANS LE RESEAU NORD ALPIN DES URGENCES (RENAU)</u>	35
A. INTRODUCTION	35
B. MATERIEL ET METHODES	36
1. CADRE DE L'ETUDE.....	36
2. POPULATION ET RECUEIL DES DONNEES.....	37
3. ANALYSE STATISTIQUE	38
C. RESULTATS	39
D. DISCUSSION	43
1. RESCUE COLLAPSE	43
2. ARRET CARDIAQUE SANS TEMOIN	44
3. PARAMETRES BIOLOGIQUES	44
4. TRIAGE.....	45
5. LIMITES	46
E. CONCLUSION	46
<u>TRAVAUX EXPERIMENTAUX</u>	47
IV. <u>INTRODUCTION DU TRAVAIL EXPERIMENTAL</u>	48
V. <u>OBJECTIFS DU TRAVAIL EXPERIMENTAL</u>	50
VI. <u>METHODOLOGIE GENERALE</u>	51
A. PROTOCOLE GENERAL COMMUN AUX DEUX ETUDES	51
1. PHASE PREPARATOIRE.....	51
2. INDUCTION DE L'ARRET CARDIAQUE EN HYPOTHERMIE PROFONDE.....	52
3. PHASE DE RECHAUFFEMENT	53
B. MESURES	53
1. MARQUEURS DE LESIONS PULMONAIRES	53
2. MESURES HEMODYNAMIQUES	54
3. BIOMARQUEURS.....	55
C. MODALITES EXPERIMENTALES SPECIFIQUES A LA PREMIERE ETUDE (PROTOCOLE A)	55
1. PHASE DE RECHAUFFEMENT	55
2. MESURES SPECIFIQUES	56
D. MODALITES EXPERIMENTALES SPECIFIQUES A LA DEUXIEME ETUDE (PROTOCOLE B)	57
1. PROTOCOLE SPECIFIQUE DE L'ETUDE	57
2. MESURES SPECIFIQUES	59
E. ANALYSES STATISTIQUES	60

F. RESULTATS	61
1. RESULTATS DE LA PREMIERE ETUDE (PROTOCOLE A).....	61
2. RESULTATS DE LA DEUXIEME ETUDE (PROTOCOLE B)	64
G. DISCUSSION	71
1. MODELE EXPERIMENTAL	71
2. DYSFONCTION CARDIO-PULMONAIRE	72
3. VITESSE DE RECHAUFFEMENT.....	74
4. MESURE DU DEBIT CARDIAQUE DROIT SOUS ECLS	75
5. KALIEMIE ET ETCO2 COMME OUTIL DE TRIAGE	76
H. LIMITES	76
<u>VII. CONCLUSION GENERALE</u>	<u>77</u>
<u>VIII. FIGURES</u>	<u>78</u>
<u>IX. TABLEAUX</u>	<u>79</u>
<u>X. BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>80</u>

Abréviations

AC : arrêt cardiaque
AFC : alveolar fluid clearance (clairance liquidienne alvéolaire)
CEC : circulation extracorporelle
CLA : clairance liquidienne alvéolaire distale
CO₂ : dioxyde de carbone
ECLS : extracorporeal life support
ECMO : extracorporeal membrane oxygenation
EtCO₂ : end tidal carbon dioxid pressure (pression partielle en dioxyde de carbone expiré)
FR : fréquence respiratoire
FiO₂ : fraction inspirée en oxygène
FITC-D70 : Fluorescein isothiocyanate labeled dextran
FV : fibrillation ventriculaire
I/R : ischémie-reperfusion
IL : interleukine
IV : intraveineux
K : coefficient de transport du FITC-D70 du liquide de perfusion vers l'alvéole
LBA : lavage broncho-alvéolaire
O₂ : oxygène
PCO₂ : pression partielle en dioxyde de carbone
PO₂ : pression partielle en oxygène
PAP : pression artérielle pulmonaire
Pcap : pression capillaire
PEEP : positive end-expiratory pressure (pression expiratoire positive)
RACS : reprise d'une activité circulatoire spontanée
RAGE : receptor for advanced glycation endproducts
RCP : réanimation cardio-pulmonaire
RC : rescue collpase
RVP : résistances vasculaires pulmonaires
RVPa : RVP artériolaires
RVPv : RVP veinulaires
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue

TCA : temps de céphaline activé

TNF : tumor necrosis factor

TP : taux de prothrombine

V_T : volume courant

I. Introduction

L'hypothermie accidentelle se définit par une baisse involontaire de la température corporelle en dessous de 35°C résultant d'un déséquilibre entre l'exposition au froid et les mécanismes de thermorégulation. Elle est associée à un taux important de morbidités et de mortalité,¹⁻⁴ notamment en cas d'hypothermie accidentelle sévère (en dessous de 28°C) où le risque d'arrêt cardiaque est très élevé.¹

La diminution de la température corporelle et du métabolisme induit une série de changements physiologiques aux organismes homéothermiques. La réponse initiale de l'organisme lors de l'exposition au froid est de générer de la chaleur corporelle par l'apparition de frissons et une forte stimulation du système sympathique. La vasoconstriction est intense, la consommation d'oxygène augmente initialement, les fréquences respiratoire et cardiaque, le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque augmentent.⁵ Après cette phase initiale, la diminution du métabolisme de l'organisme est proportionnelle au degré d'hypothermie. La fréquence et la profondeur des mouvements respiratoires ainsi que la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le débit cardiaque diminuent à environ 50% de la normale à 28°C et à 20% à 20°C dans des modèles animaux et chez l'homme.⁵⁻⁷ En dessous de 28°C, les arythmies sont fréquentes et le déclenchement d'une fibrillation ventriculaire est la principale cause de mortalité chez les patients victimes d'hypothermie accidentelle.^{1,8}

L'effet de l'hypothermie pour limiter les lésions d'ischémie/reperfusion ainsi que ses effets cardio et neuro-protecteur sont largement utilisés dans le traitement de nombreuses pathologies comme le syndrome post-arrêt cardiaque, les traumatismes crâniens, les anoxies néonatales ainsi qu'en chirurgie cardiaque.⁹

Dans le cas d'hypothermie accidentelle avec instabilité hémodynamique ou arrêt cardiaque, le réchauffement par extracorporel life support (ECLS) est la méthode recommandée car elle permet la suppléance de la circulation et de l'oxygénation pendant que la température corporelle peut être augmentée en contrôlant la température sanguine.^{3,}

¹⁰ Il n'existe pas de recommandations concernant les modalités optimales de réchauffement. La plupart des données physiologiques lors d'ECLS de réchauffement proviennent d'études réalisées lors de chirurgies cardiaques.¹¹⁻¹⁵

Après arrêt cardiaque en hypothermie profonde et traitement par ECLS de réchauffement des dysfonctions cardiaques sévères ainsi que des œdèmes pulmonaires et des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été fréquemment rapportés.^{3, 16} Ces

complications peuvent en partie s'expliquer par les lésions d'ischémie /reperfusion mais pourraient être majorées par la stratégie de réchauffement utilisée.^{13, 16, 17}

L'objectif principal de ce travail était de développer un modèle expérimental porcin d'arrêt cardiaque en hypothermie profonde afin d'étudier la réponse physiopathologique cardiaque et pulmonaire pendant le refroidissement et le réchauffement par ECLS. Nous avons également évalué l'impact de différentes stratégies de réchauffement sur les lésions cardiaques et pulmonaires.

II. Rationnel

Un résumé de ce rationnel a été publié dans le texte des conférences du congrès de la Société Française d'Anesthésie Réanimation 2014 : *Debaty G, Giroud O, (2014) Hypothermie accidentelle. Congrès SFAR.*¹⁸

A. **Épidémiologie de l'hypothermie accidentelle**

Il existe peu de données épidémiologiques. Aux USA, il a été recensé 15 574 admissions dans les services d'urgence pour hypothermie ou lésions liées au froid entre 1995 et 2004 et environ 1 500 décès par an lui seraient imputés.¹⁹ La prise en charge de ces patients requiert souvent une hospitalisation et/ou un séjour en réanimation. Les facteurs favorisants décrits comprennent les âges extrêmes, l'association à une pathologie chronique, l'alcoolisme, la toxicomanie, et l'absence de domicile fixe. Les décès par hypothermie sont 3 fois plus importants chez les hommes.²⁰ Si les hypothermies primaires (uniquement liées à l'exposition au froid) sont plutôt bien répertoriées, notamment sur les certificats de décès, les hypothermies secondaires sont largement sous-évaluées.

B. **Classification**

L'hypothermie accidentelle primaire survient lors de l'exposition à un environnement froid. La différence entre la température ambiante et la température corporelle n'a pas besoin d'être importante. L'hypothermie secondaire survient lorsqu'un processus sous-jacent affecte la thermorégulation. De nombreux facteurs peuvent favoriser la sensibilité au froid comme l'âge, les intoxications, l'état d'hydratation ou nutritionnel, une pathologie sous-jacente. L'hypothermie accidentelle est habituellement classée selon l'échelle clinique suisse en 4 stades cliniques (Table 1)²¹ ou selon Danzl²² en fonction de la température centrale en : Hypothermie légère de 32-35°C, Hypothermie modérée de 28-32°C, Hypothermie sévère en dessous de 28°C.

Table 1 : Classement et prise en charge des hypothermies accidentelles²¹

Stades de l'hypothermie (classification suisse) ²¹	Classification selon Danzl ²²	Symptômes cliniques	Température centrale habituelle	Traitement
HT1	Hypothermie légère	Conscient, frissons	35°C-32°C	Environnement et vêtements chauds. Boisson chaude et mouvements actifs (si possible)
HT2	Hypothermie modérée	Troubles de la conscience, disparition des frissons	32°C à 28°C	Monitoring cardiaque. Mouvements minimum et précautionneux pour éviter une arythmie. Position allongée et immobilisation. Réchauffement externe actif et non invasif (ambiance chaude, couverture chauffante chimique ou électrique, air chaud, perfusion de soluté chaud).
HT3	Hypothermie sévère	Inconscient, aréactif, signes vitaux ralentis mais présents	28°C à 24°C	Prise en charge HT2 et contrôle des voies aériennes si indiqué. En cas d'instabilité hémodynamique réfractaire ECLS de réchauffement.
HT4		Arrêt cardiaque	<24°C	Prise en charge comme HT2 et HT3, RCP et jusqu'à 3 mg d'adrénaline (IV ou intra osseux) et défibrillation. Réchauffement par ECLS.

Tableau adapté de Paal et al¹. ECLS : ExtraCorporeal Life Support; RCP : Réanimation CardioPulmonaire ; IV : Intra-veineux

C. Thermorégulation

La majorité de la production de chaleur de l'organisme provient des organes (foie, cerveau, cœur, rein et muscles squelettiques pendant l'exercice). La chaleur produite est ensuite transférée des organes profonds vers la peau où elle est dispersée vers l'environnement. En conséquence la déperdition thermique de l'organisme dépend

essentiellement de 2 facteurs : la vitesse à laquelle la chaleur peut être transférée des organes vers la peau et la vitesse à laquelle la chaleur peut être dispersée de la peau à l'environnement.²³

Le corps humain maintient donc une balance thermique entre la production de chaleur et la perte vers l'environnement. Cette balance physiologique est le résultat de nombreux facteurs incluant l'âge, le statut nutritionnel, la taille de l'organisme, et la possibilité d'adaptation à un stimulus froid. Dans la plupart des cas l'organisme est plus chaud que son environnement et la chaleur est diffusée vers l'extérieur.^{20, 24}

La peau, le tissu sous-cutané et surtout le tissu adipeux agissent comme isolant thermique pour le corps. Cette isolation thermique est un moyen pour l'organisme d'assurer le maintien de la température centrale et cela même si la température de la peau peut atteindre un niveau proche de la température extérieure. Les vaisseaux sanguins et les plexus veineux sont très développés au niveau sous-cutané. Le débit sanguin au niveau de la peau peut varier de façon très importante, de presque 0 à 30% du débit cardiaque facilitant ou limitant de façon importante les échanges thermiques (Figure 1).

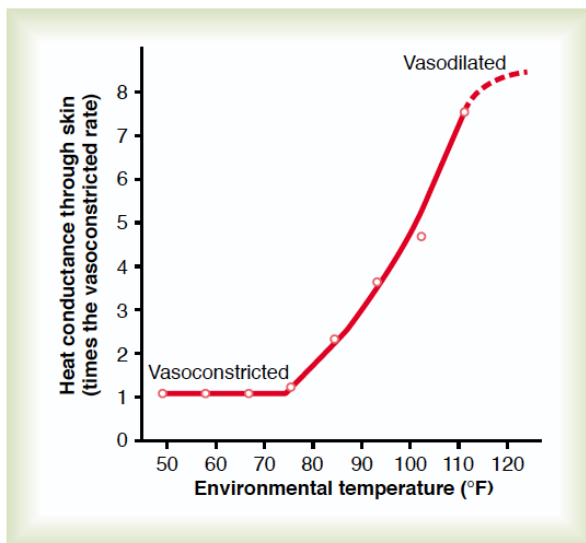


Figure 1 : Transfert thermique au niveau de la peau en fonction de la température d'après²⁵

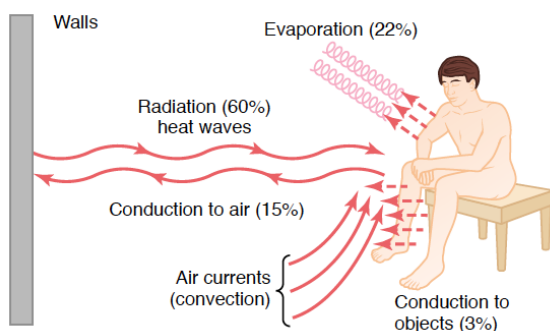


Figure 2 : Mécanismes de déperdition thermique de l'organisme. Reproduit d'après²³ avec permission

Les déperditions thermiques se font avec une importance variable en fonction des conditions par convection, conduction, évaporation, et radiation. Dans un climat tempéré, environ 60% des déperditions se font par radiation et la majorité du reste par évaporation. Dans un environnement froid, la majorité des déperditions se fait par convection (vent). La conduction est la cause principale de déperdition thermique en cas d'immersion. Alors que les pertes par radiation ou évaporation sont peu modifiées par les vêtements, les pertes par convection et conduction peuvent être limitées par des vêtements appropriés.²⁰

Radiation

Comme montré dans la Figure 2, les radiations sont responsables de 60% de la déperdition thermique. Elles correspondent à la perte par rayonnement infrarouge. Tous les objets avec température supérieure au zéro absolu émettent un rayonnement infrarouge. Si la température du corps est plus importante que son environnement, alors une quantité plus importante de rayonnement est produite par rapport au rayonnement absorbé.

Conduction et convection

Une faible proportion de la chaleur est perdue par conduction au contact de solides (environ 3% - Figure 2). En cas d'immersion dans l'eau ou d'ensevelissement dans la neige la zone d'échange devient plus importante et majore la déperdition thermique. La conduction au contact de l'air qui est en permanence renouvelé est appelée *convection* et est responsable d'une proportion plus importante de la déperdition thermique, en particulier en environnement froid.

Quand l'organisme est exposé au vent, l'air qui est au contact de la peau est remplacé de façon bien plus rapide et accentue la déperdition thermique. L'effet refroidissant est ainsi proportionnel au carré de la vitesse du vent. Paul Allen Siple et Charles Passel ont ainsi développé le concept de "wind chill" en 1941.^{20, 23} Pour établir cet index, ils ont simplement mesuré la vitesse à laquelle une bouteille d'eau suspendue à une ficelle gélait. L'index initialement établi avait tendance à largement surestimer la température négative. Le Joint Action Group for Temperature Indices en 2003 a proposé une recommandation de mise à jour de cette table basée sur des paramètres scientifiques plus exacts (Figure 3).²⁶

		Temperature (°C)												
		10	5	0	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50
Wind(km h ⁻¹)	Calm	8.6	2.7	-3.3	-9.3	-15.3	-21.1	-27.2	-33.2	-39.2	-45.1	-51.1	-57.1	-63.0
	10	7.9	1.7	-4.4	-10.6	-16.7	-22.9	-29.1	-35.2	-41.4	-47.6	-53.7	-59.9	-66.1
	15	7.4	1.1	-5.2	-11.6	-17.9	-24.2	-30.5	-36.8	-43.1	-49.4	-55.7	-62.0	-68.3
	20	6.9	0.5	-5.9	-12.3	-18.8	-25.2	-31.6	-38.0	-44.5	-50.9	-57.3	-63.7	-70.2
	25	6.6	0.1	-6.5	-13.0	-19.5	-26.0	-32.6	-39.1	-45.6	-52.1	-58.7	-65.2	-71.7
	30	6.3	-0.4	-7.0	-13.6	-20.2	-26.8	-33.4	-40.0	-46.6	-53.2	-59.8	-66.4	-73.1
	35	6.0	-0.7	-7.4	-14.1	-20.8	-27.4	-34.1	-40.8	-47.5	-54.2	-60.9	-67.6	-74.2
	40	5.7	-1.0	-7.8	-14.5	-21.3	-28.0	-34.8	-41.5	-48.3	-55.1	-61.8	-68.6	-75.3
	45	5.5	-1.3	-8.1	-15.0	-21.8	-28.6	-35.4	-42.2	-49.0	-55.8	-62.7	-69.5	-76.3
	50	5.3	-1.6	-8.5	-15.3	-22.2	-29.1	-36.0	-42.8	-49.7	-56.6	-63.4	-70.3	-77.2
	55	5.1	-1.8	-8.8	-15.7	-22.6	-29.5	-36.5	-43.4	-50.3	-57.2	-64.2	-71.1	-78.0

Frostbite may occur in 30 minutes or less

$$WCT (°C) = 13.12 + 0.6215T - 11.37V^{0.16} + 0.3965TV^{0.16}$$

Figure 3 : Table actualisée du wind chill index mesurant la température ressentie en fonction de la vitesse du vent²⁶

Evaporation

Chaque gramme d'eau qui s'évapore d'un organisme fait perdre 0,58 Kcal de chaleur. Même en l'absence de sudation visible, le corps humain perd entre 600 et 700 ml d'eau par jour au niveau cutané et respiratoire. S'il existe toujours une perte par évaporation quelles que soient les conditions de température, la production de chaleur par évaporation peut être contrôlée par le niveau de sudation.²³

Le corps humain maintient une température centrale stable par l'intermédiaire d'un contrôle central impliquant la partie antérieure de l'hypothalamus. En général, le stimulus froid est transmis par les faisceaux spinothalamiques latéraux jusqu'au noyau hypothalamique. L'hypothalamus répond en ajustant la production ou la perte de chaleur au stimulus. La production de chaleur est réalisée par des mécanismes impliquant les frissons, une réponse hormonale et une réponse vaso-active. Les frissons sont une réponse centrale entraînant une augmentation du tonus musculaire, du métabolisme et de la production de chaleur. Lors d'une hypothermie inférieure à 30°C cette réponse est abolie. La thermogénèse est aussi stimulée par la production de thyroxine et d'adrénaline. La diminution de perte de chaleur par vasoconstriction des vaisseaux périphériques est médiée également par le système nerveux central et par l'action directe du froid sur la peau.²⁰

D. Physiopathologie et symptomatologie

La réponse initiale de l'organisme lors de l'exposition au froid est de générer de la chaleur corporelle par l'apparition de frissons et une forte stimulation du système sympathique. La vasoconstriction est intense, la consommation d'oxygène augmente initialement, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque augmentent. Puis un ralentissement psychomoteur, une ataxie, un ralentissement de l'élocution et une rigidité musculaire vont apparaître.

Au stade suivant, le niveau de conscience diminue, le rythme cardiaque ralentit avec l'apparition fréquente d'arythmie auriculaire, la fréquence respiratoire diminue et les pupilles sont habituellement en mydriase. Les frissons cessent.

Au stade d'hypothermie sévère, le patient est comateux, extrêmement bradycarde ou présente une arythmie ventriculaire (tachycardie ou fibrillation ventriculaire), les pupilles sont aréactives, les réflexes sont abolis.

1. Effets métaboliques

Le métabolisme total de l'organisme diminue proportionnellement avec la profondeur de l'hypothermie avec pour reflet une diminution de la consommation en oxygène. On estime que la consommation d'oxygène diminue de 6% par degré celsius de baisse de température centrale⁵. Chez le chien sous anesthésie la consommation d'oxygène est réduite de 50% à 28°C et 75% à 20°C.⁶ Il existe cependant une variation de la diminution du métabolisme en fonction des organes, la diminution est par exemple plus importante au niveau rénal en parallèle avec la diminution du débit sanguin (Figure 4).

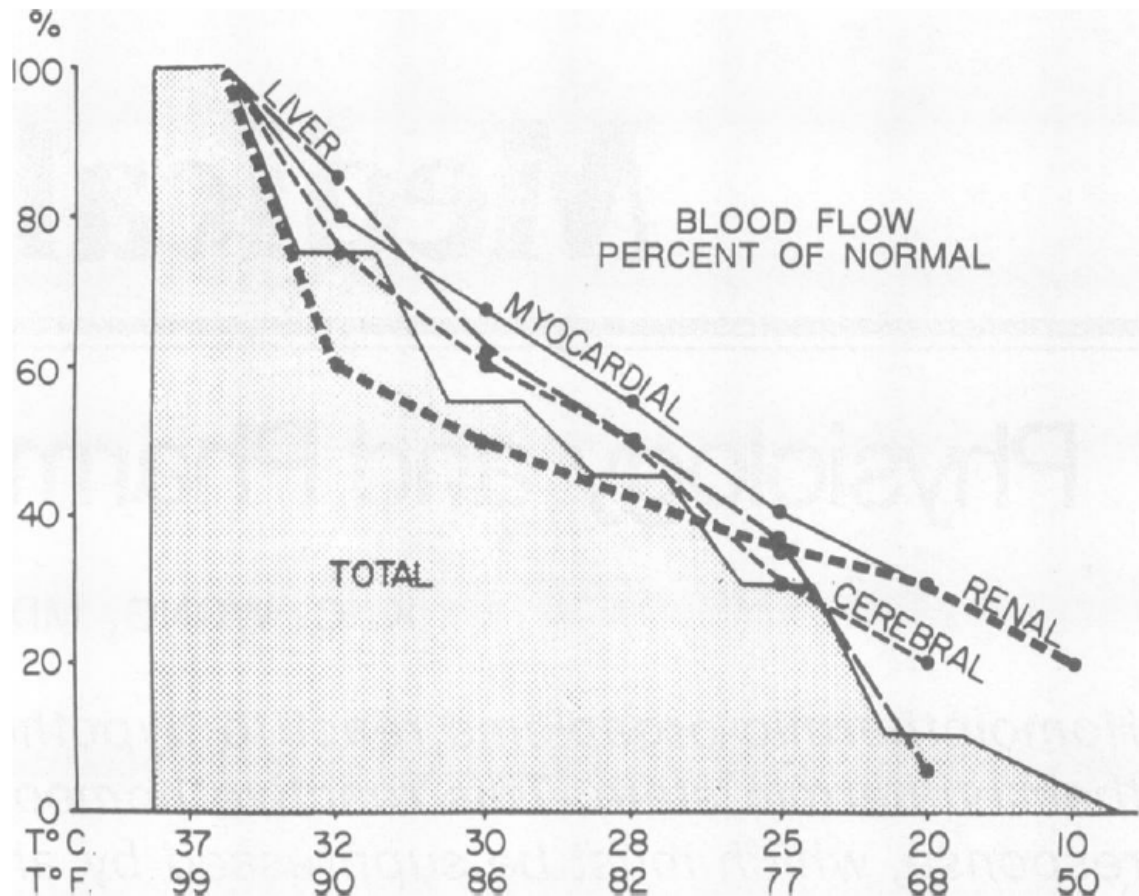


Figure 4 : Débit sanguin au niveau des différents organes en fonction de la température. Clinical hypothermia par E. Blair. 1964 McGraw-Hill

2. Effets cardio-vasculaires

Au niveau cardiovasculaire, le stress lié au froid induit initialement une augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde. La stimulation du système nerveux autonome favorise une tachycardie et une vasoconstriction périphérique qui induisent une augmentation initiale de la pression artérielle et des résistances vasculaires systémiques. Cette réponse initiale de l'organisme est au moins en partie atténuée par l'anesthésie dans les modèles expérimentaux.⁵

Après la phase initiale de tachycardie, la diminution de la fréquence cardiaque est quasi linéaire. La fréquence cardiaque, la pression artérielle et le débit cardiaque sont à environ 50% de la normale à 28°C et à 20% à 20°C dans des modèles animaux et chez l'homme⁵. L'hypothermie sévère est responsable d'une diminution de la contractilité myocardique. Cette baisse de la contractilité prédomine sur la fonction systolique, est proportionnelle à la durée de l'hypothermie et persiste après le réchauffement.²⁷ La mortalité après réchauffement par insuffisance cardiaque augmente avec la durée d'exposition à l'hypothermie sévère dans des modèles animaux de rongeurs et de chiens.^{28, 29}

La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque post hypothermie sévère est mal connue mais semble liée à une surcharge de Ca^{2+} intracellulaire possiblement liée à une dysfonction proportionnelle à la température des canaux ioniques.³⁰ L'insuffisance cardiaque post hypothermie partage des similitudes avec le « stunning » myocardique. S'il s'agit d'un dysfonctionnement des canaux ioniques dans l'hypothermie sévère, le stunning myocardique est lié au syndrome d'ischémie reperfusion avec manque d'ATP, augmentation des radicaux libres entraînant la surcharge calcique. Cette surcharge induit la mort cellulaire par ouverture du port de transition mitochondrial.³¹ L'arrêt cardiaque en hypothermie profonde combine donc ces 2 mécanismes majorant ce risque (dysfonction proportionnelle des canaux ioniques avec la température et surcharge calcique liée aux lésions de la membrane cellulaire et la dysfonction du reticulum sarcoplasmique).

S'il existe une diminution de la contractilité pendant l'hypothermie, la diminution du débit cardiaque est essentiellement liée à la diminution de la fréquence cardiaque. Les paramètres hémodynamiques sont néanmoins adaptés aux besoins en O_2 de l'organisme aux différents niveaux de température. Lors d'une hypothermie sévère le problème principal n'est donc pas celui d'un état de choc lié à la contractilité myocardique, mais bien le risque lié à une arythmie cardiaque fatale.³²⁻³⁴ Le système de His-Purkinje est plus sensible au froid que le myocarde favorisant la survenue de troubles rythmiques. En dessous de 32°C , des arythmies auriculaires ou ventriculaires peuvent survenir. Une fibrillation auriculaire est fréquente. Au niveau de l'ECG, on observe un allongement des intervalles PR, QRS et QT et des anomalies des ondes T (ressemblant à une ischémie myocardique).³⁵ Les ondes J d'Osborn peuvent être présentes et apparaissent habituellement en dessous de 32°C (Figure 5). Elles sont liées à la sévérité de l'hypothermie et un lien avec le pronostic a été récemment établi.^{36,37} En dessous de 30°C le cœur devient particulièrement irritable et une fibrillation ventriculaire peut survenir lors de stimulations thérapeutiques, d'une hypovolémie, d'une manipulation, d'un changement de position ou du stress métabolique lié au réchauffement.³⁸ En dessous de 25°C une fibrillation ventriculaire ou une asystolie peuvent survenir spontanément en réponse à la diminution de la conduction à mesure que le cœur se refroidit.

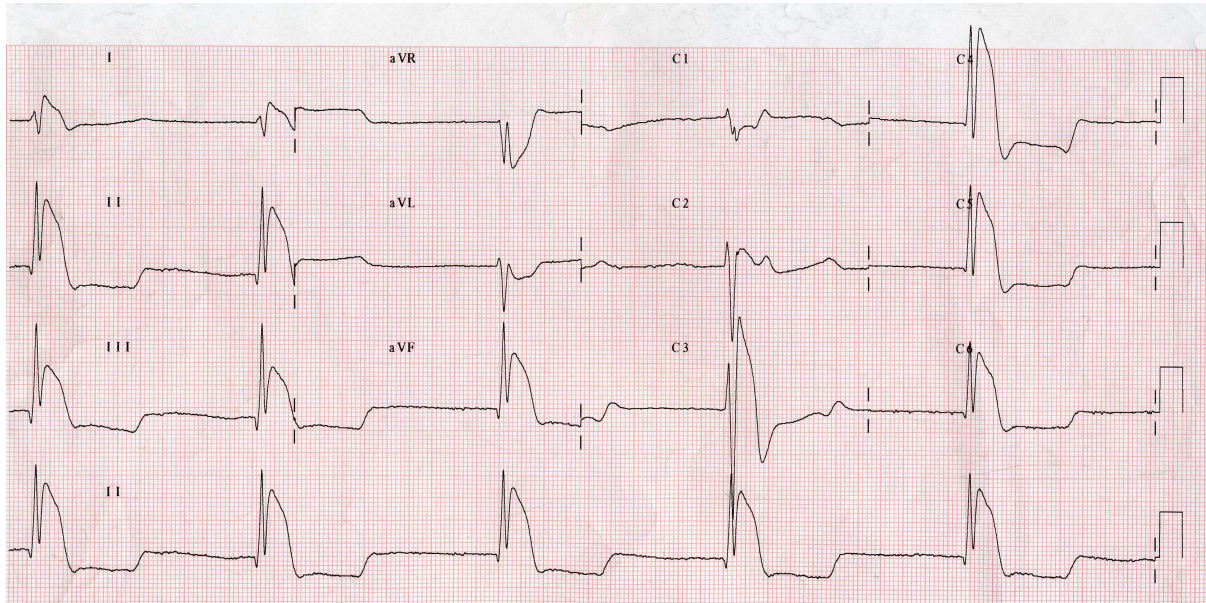


Figure 5 : ECG enregistré chez un patient avalanché de 17 ans à 22°C de température centrale

Sur le plan vasculaire, il semble que l'hypothermie induise plutôt une vasodilatation au niveau aortique et carotidien alors que la circulation périphérique est vasconstrictée.³⁹⁻⁴¹ Il s'agit probablement d'un mécanisme de protection des organes principaux en réponse à l'agression thermique.

3. Effets respiratoires

Au niveau respiratoire, l'exposition au froid entraîne initialement une hyperventilation puis rapidement une diminution proportionnelle aux besoins métaboliques. A 30°C, la fréquence respiratoire diminue à une fréquence de 5 à 10 cycles/min, puis diminue jusqu'à un arrêt de la commande respiratoire centrale. La production de CO₂ diminue de 50% pour chaque diminution de 8°C, il est donc normal chez les patients ventilés d'avoir une EtCO₂ fortement diminuée en cas d'hypothermie.⁴² Cette diminution de la production de CO₂ est en lien avec la réduction du métabolisme.

L'hypothermie induit également une diminution de motricité ciliaire, augmente la quantité et la viscosité des sécrétions bronchiques. Le thorax perd de son élasticité et la compliance pulmonaire diminue essentiellement en dessous de 28°C.⁴³

Après réchauffement, les SDRA et les œdèmes aigus du poumon sont les complications les plus fréquentes rapportées.^{3, 16, 44} Ces complications sont plus fréquemment décrites après CEC de réchauffement et la mortalité semble réduite lors du traitement avec ECMO car le sevrage est souvent plus progressif.¹⁶ Ces complications sont liées aux lésions d'ischémie/reperfusion et à la dysfonction ventriculaire liée à l'hypothermie. Si les patients sont sevrés de l'assistance circulatoire pendant la phase de dysfonction diastolique

réfractaire avec une élévation des pressions ventriculaires gauches, une aggravation aiguë de l'œdème pulmonaire peut survenir.⁴⁵ Le support plus prolongé par ECMO après réchauffement pourrait limiter cette complication.

L'effet de l'hypothermie sur la vascularisation pulmonaire est peu connu. Il semble que l'hypothermie sévère, chez l'animal, induise une vasodilatation des artères pulmonaires.³⁹⁴⁶ Le réchauffement induit une vasoconstriction dans un modèle isolé d'artère pulmonaire. En revanche, la tension musculaire des artères en fin de réchauffement est identique aux artères non soumises à une hypothermie.⁴⁶

4. Effets sur le système nerveux

L'hypothermie modérée entraîne des troubles de la mémoire, du jugement et un ralentissement idéo-moteur. Classiquement, la parole est hachée et ralentie. Avec la diminution de la température centrale, les troubles de la conscience se majorent et en dessous de 30°C la plupart des patients sont comateux. Les neurones sont initialement stimulés par une baisse de 1°C de la température. En dessous, la diminution du métabolisme cérébral est de 6 à 10% par degré Celsius entre 35 et 25°C.

L'électroencéphalogramme est anormal en dessous de 33,5°C et silencieux autour de 19-20°C. Des ondes triphasiques mais non pathognomoniques sont classiquement décrites dans l'hypothermie. Les potentiels visuels évoqués sont également diminués avec la baisse de température.

L'autorégulation cérébrale est protégée jusqu'au tour de 25°C. Bien que les résistances vasculaires soient augmentées, le flux sanguin est proportionnellement redistribué au cerveau.⁴⁷

L'hypothermie diminue le métabolisme cérébral de 50% à 28°C et autour de 20% à 18°C⁴⁷. Cette diminution confère une neuroprotection largement utilisée en chirurgie cardiaque. La circulation peut ainsi être interrompue de façon sûre jusqu'à 30 et 45 min entre 13 et 18°C. L'effet neuroprotecteur d'une hypothermie modérée est également utilisé en post arrêt cardiaque et améliore la survie avec un bon statut neurologique.⁴⁸

5. Effets sur l'équilibre acido-basique

L'hyperventilation associée à la phase initiale de l'hypothermie est responsable d'une alcalose respiratoire. L'évolution se fait classiquement vers une acidose mixte. La part

respiratoire de l'acidose est liée à la dépression du système respiratoire. En complément, la solubilité du CO₂ dans le sang augmente avec la baisse de température. A cet effet s'ajoute une diminution du métabolisme hépatique ainsi qu'une augmentation des lactates liée au tremblement et à l'hypoperfusion tissulaire.⁸ Le pouvoir tampon du sang à basse température est également altéré. A température normale on constate habituellement pour une augmentation de PaCO₂ de 10 mmHg, une diminution de pH de 0,08. À 28°C cette diminution de pH double à - 0,16. Cependant le pH descend rarement au dessous de 7,25 et la baisse de pH du milieu extracellulaire ne se reflète pas au niveau intracellulaire (qui a même tendance à se majorer un peu en hypothermie).⁴⁹

Il est important de considérer également la méthode de mesure pour la ventilation des patients victimes d'hypothermie accidentelle. Les automates de gaz du sang réchauffent les échantillons à 37° avant la mesure, ce qui permet de s'affranchir de la variabilité de dissolution du CO₂ selon la température. Pour gérer l'équilibre acido-basique des patients hypothermes, deux stratégies différentes sont classiquement proposées : la théorie alpha-stat propose de respecter l'alcalose physiologique en réglant les paramètres de ventilation selon des résultats gazométriques "non corrigés". Dans cette configuration, les résultats de gaz du sang sont interprétés et les paramètres ventilatoires sont réglés comme si le patient était normotherme. La seconde théorie (pH-stat) préfère "corriger" les résultats de gaz du sang en fonction d'abaques basés sur la température réelle du patient. L'hypothèse est que l'hypocapnie est dangereuse et qu'il convient d'hypoventiler le patient refroidi. Mesurés à 37°C par l'automate, les gaz du sang doivent afficher une acidose respiratoire pour que, corrigés par des abaques à la température réelle du patient, ces gaz du sang soient normaux. Ces abaques sont généralement intégrés dans les automates de gaz du sang qui proposent donc une correction des résultats en fonction de la température réelle du patient (qu'il faut renseigner dans l'appareil au moment de la mesure).

Ces deux stratégies thérapeutiques ont donné lieu à de nombreuses controverses, mais il est désormais admis que la prise en charge alpha-stat est la plus physiologique, du fait notamment d'un meilleur maintien de l'autorégulation cérébrale. De plus, cette approche a le mérite de la simplicité puisqu'elle permet au praticien de raisonner comme dans les autres situations cliniques en s'affranchissant des abaques de correction.⁵⁰⁻⁵² Néanmoins, plus récemment dans une étude prospective, chez des patients traités par hypothermie thérapeutique (32-34°C) après arrêt cardiaque récupéré, une stratégie alpha-stat augmentait la désaturation veineuse au niveau jugulaire et l'extraction cérébrale en

oxygène comparée à une stratégie pH-stat et diminuait le flux sanguin cérébral chez les survivants.⁵³

6. Autres effets

Au niveau rénal, bien que la réduction de pression artérielle et de débit cardiaque diminue la filtration glomérulaire, le débit urinaire est souvent maintenu en raison de la dysfonction de la réabsorption tubulaire du sodium et d'une inhibition de la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH).⁵⁴ La vasoconstriction initiale favorise également la diurèse.

Une hyperglycémie est également fréquente car l'hypothermie diminue la sécrétion d'insuline ainsi que la sensibilité des récepteurs membranaires à l'insuline en dessous de 30°C. Il n'est par ailleurs pas recommandé de corriger cette hyperglycémie par de l'administration d'insuline car cela expose à une hypoglycémie rebond lors du réchauffement.

L'agrégation plaquettaire et les facteurs de coagulation sont réduits avec l'hypothermie, entraînant une coagulopathie importante en dessous de 34°. Les échantillons de sang étant réchauffés avant analyse dans les laboratoires, ces anomalies ne sont pas toujours mesurées.⁵⁵

E. Diagnostic

Le diagnostic est facilement suspecté lors d'une exposition au froid ou une pathologie prédisposant à l'hypothermie (pathologie endocrinienne, dermatologique, trouble de la nutrition...). Il est important d'y penser également en présence de facteurs prédisposant comme des patients traumatisés, aux âges extrêmes ou en cas d'intoxication et ce même si la température ambiante semble normale. La mesure de la température centrale permet de classer la gravité (en l'absence de température centrale il est également possible d'utiliser la classification clinique de gravité suisse (Table 1). La prise en charge sera adaptée en fonction des signes de gravité.

F. Stratégie de prise en charge

La prise en charge préhospitalière doit insister sur la mobilisation prudente, la prise en charge initiale d'une détresse vitale, l'isolement du milieu froid, voire le début d'un réchauffement externe et le transport vers un centre adapté. La recherche d'un pouls chez un patient hypotherme peut être très difficile, il est donc recommandé de rechercher des

signes de vie (réponse à une stimulation, respiration,) et de réaliser un enregistrement du rythme cardiaque pendant au moins 60s. La présence de mouvements respiratoires ou autres signes de vie doit faire l'objet d'une surveillance attentive. Il ne faut pas chercher à accélérer la fréquence cardiaque (même très lente) et il faut respecter une pression artérielle basse. En l'absence de signes de vie une réanimation cardio-pulmonaire (RCP) doit être débutée. En pré hospitalier, le plus important est d'isoler le patient du froid (retirer les vêtements humides, isoler dans un matelas à dépression avec couverture, et chauffer la cellule sanitaire). Un réchauffement actif externe n'est possible qu'avec des méthodes chimiques, électriques ou avec une couverture à air chaud difficilement accessibles avant l'hôpital. Dans tous les cas, la mobilisation d'un patient en hypothermie sévère doit être très prudente, il faut éviter les gestes invasifs (sonde gastrique, voie centrale dans le territoire cave supérieur) qui favorisent le risque d'arythmie ventriculaire. En revanche, le contrôle des voies aériennes doit être réalisé si indiqué, le risque de déclencher un trouble du rythme ventriculaire grave étant minime.⁵⁶

Le rescue collapse est un arrêt cardiaque survenant lors de la mobilisation ou après la prise en charge du patient lors des manœuvres invasives. Il est fréquent et lié à l'hypovolémie ou au déclenchement d'une FV. L'after drop a été décrit comme une chute de la température centrale après l'extraction du froid lors du réchauffement initial (par phénomène de recirculation brutale). Il n'est plus rencontré avec le réchauffement externe ou faiblement invasif.¹

La perfusion de solutés réchauffés entre 38°C et 42°C est indiquée en raison de l'hypovolémie, liée à l'hyperdiurèse et de la vasodilatation associée au réchauffement¹. En préhospitalier, il convient de faire attention à la température des solutés lors du remplissage (cela risque de majorer l'hypothermie rapidement). Des vasopresseurs peuvent être utilisés mais il faut garder à l'esprit le risque d'arythmie ventriculaire qu'ils risquent de favoriser. Il était classiquement évoqué l'inefficacité des amines à basse température. Néanmoins, les études animales ont montré récemment que les amines (notamment l'adrénaline) gardaient une efficacité en dessous de 28°C^{57, 58}. La demi-vie est par contre allongée et il faut prendre en compte le risque arythmique et l'objectif tensionnel qui est différent en fonction de la température.

De nombreuses techniques de réchauffement ont été décrites. Les techniques de réchauffement recommandées et la prise en charge en fonction du stade sont décrites dans la Table 1.

Les patients en HT1 peuvent être traités sur place ou réchauffés dans un hôpital ou centre de proximité. Les patients en stade HT2, HT3 ou HT4, instables sur le plan hémodynamique doivent être transportés vers un centre disposant d'une ECLS de réchauffement. Les patients stables vont nécessiter un réchauffement non ou faiblement invasif (couverture chauffante par air pulsé, électrique ou chimique associée à la perfusion de sérum salé chaud permettant un gain entre 0,1 et 3,4°C/H). Les patients en hypothermie sévère (HT3 et HT4), même stables initialement peuvent rapidement évoluer vers une instabilité majeure et devraient donc être orientés vers un centre disposant d'une ECLS.¹

Au vu du risque de complications (thrombose, hémorragie...) et de l'absence de bénéfice démontré à l'heure actuelle, les techniques invasives (lavage de cavité corporelle (péritoine, plèvre), dispositifs endovasculaires, ou système de réchauffement extracorporel) ne devraient pas être utilisées en cas de stabilité hémodynamique¹. En cas d'instabilité ou d'arrêt cardiaque, la technique recommandée est l'ECLS ou la CEC (réchauffement possible entre 5 et 9°C par heure)⁵⁹. En l'absence d'ECLS disponible, le réchauffement par lavage thoracique a été utilisé avec succès et dans des cas reports a permis le retour à une circulation spontanée en 2 heures.⁶⁰

Spécificités diagnostiques et thérapeutiques en cas d'arrêt cardiaque

En cas d'arrêt cardiaque, il est important de rapidement identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une assistance circulatoire de réchauffement.

En préhospitalier, en présence de signes de mort évidents, d'un corps congelé, de consignes claires de non réanimation, ou chez un patient avalanché avec moins de 35 min d'ensevelissement avec une asystolie et la présence de neige dans les voies aériennes il est raisonnable d'arrêter la réanimation.¹ Dans les autres cas une réanimation doit être entreprise avec contrôle rapide des voies aériennes, jusqu'à 3 défibrillations et 3x1 mg d'adrénaline maximum et un transport sans délai sur un centre disposant d'une ECLS de réchauffement.⁵⁹ Il y a peu de données sur l'efficacité de l'amiodarone en dessous de 30°C mais son utilisation a été décrite avec succès dans plusieurs cas reports.⁵⁸ Un délai d'acheminement très long ne doit pas être un frein à une bonne orientation du patient. Des cas de survie sans séquelles neurologiques pour des transports et prises en charge de plus de 5h ont été décrits.⁶¹ En particulier, en cas de rescue collapse, la réanimation ne doit pas être interrompue en préhospitalier du fait de l'effet protecteur de l'hypothermie. La réanimation prolongée n'est pas un facteur de mauvais pronostic.

A l'admission dans le centre disposant d'une ECLS seront réalisés rapidement :

- Un contrôle de la température centrale (mesure œsophagienne si arrêt cardiaque ou rectale)
- Une mesure de la kaliémie : une kaliémie supérieure à 12 mmol/l ou 10 mmol/l dans certains centres est associée à une absence de survie et à des signes d'anoxie cérébrale avant l'hypothermie. Un seuil à ce niveau permet de considérer la réanimation comme futile.

Si la kaliémie est inférieure au seuil, et en l'absence d'autres lésions traumatiques non compatibles avec une ECLS, celle-ci sera débutée le plus tôt possible.

Bien que l'ECLS soit reconnu actuellement comme le traitement de référence en cas d'arrêt cardiaque, il n'y a pas de recommandations sur la vitesse de réchauffement et le débit de l'assistance optimale du fait de l'absence de preuves expérimentales ou cliniques.¹⁰ Les pratiques sont essentiellement dérivées de la chirurgie cardiaque avec une grande variabilité dans les vitesses et les durée de réchauffement.¹ Après avoir atteint une température centrale supérieure à 32°C, si le patient reste en asystolie, il est raisonnable de considérer l'arrêt cardiaque comme irréversible et d'arrêter la réanimation.¹ Après arrêt cardiaque, il est recommandé, comme dans les soins post reprise d'activité circulatoire spontanée (RACS) classiques, de maintenir un contrôle ciblé de la température (32-36°C) pendant 24h.⁵⁹

G. Extracorporeal life support de réchauffement

Comme vu précédemment, l'ECLS de réchauffement est actuellement un élément essentiel dans la prise en charge des patients en arrêt cardiaque victimes d'hypothermie accidentelle. Cependant son impact au niveau physiopathologique dans cette indication est encore mal connu.

1. Principe de fonctionnement

L'ECLS est une variante de la circulation extra-corporelle (CEC) utilisée en chirurgie cardiaque. Alors que la CEC permet une chirurgie cardiaque pendant plusieurs heures, l'ECLS permet une suppléance prolongée pendant plusieurs jours voire semaines.⁶² Le sang veineux est aspiré du patient à partir d'un ou plusieurs gros vaisseaux veineux, puis passé au travers d'une membrane permettant l'oxygénation et l'absorption du CO₂. Le sang est ensuite réinjecté au patient. Les fonctions circulatoire et respiratoire peuvent être

suppléés si le sang oxygéné est réinjecté au patient au niveau artériel (ECMO véno-artériel). Si le sang est réinjecté au niveau veineux (ECMO véno-veineuse), alors seule l'assistance respiratoire est assurée.⁶²⁻⁶⁴

Table 2 : Définition des termes couramment employé (d'après Gaffney et al)⁶²

Abréviations	Définitions	Détails
ECLS	Extracorporeal life support	Comprend toutes les technologies d'assistances circulatoires et respiratoires incluant l'oxygénation, l'épuration du CO ₂ , l'assistance hémodynamiques.
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	Terme plus traditionnel pour l'assistance circulatoire externe mais qui ne prend pas en compte le support hémodynamique et l'épuration du CO ₂
VV ECLS	Veno-venous extracorporeal life support	Le sang désoxygéné est drainé à partir d'un ou plusieurs gros vaisseaux veineux puis l'oxygène est réinjecté au niveau de l'oreillette droite. Permet un support de la fonction respiratoire mais nécessite une bonne fonction cardiaque pour délivrer le sang oxygéné aux tissus.
VA ECLS	Venous-arterial extracorporeal life support	Le sang désoxygéné est drainé à partir d'un ou plusieurs gros vaisseaux veineux puis réinjecté au niveau d'une artère principale, permettant ainsi la perfusion tissulaire en l'absence de fonction cardiaque satisfaisante.
ECPR	Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation	Extracorporeal life support mis en place et démarré comme suppléance de la réanimation cardio-pulmonaire conventionnelle
ECCO2R	Extracorporeal membrane carbon dioxide removal	Épuration sélective du CO ₂

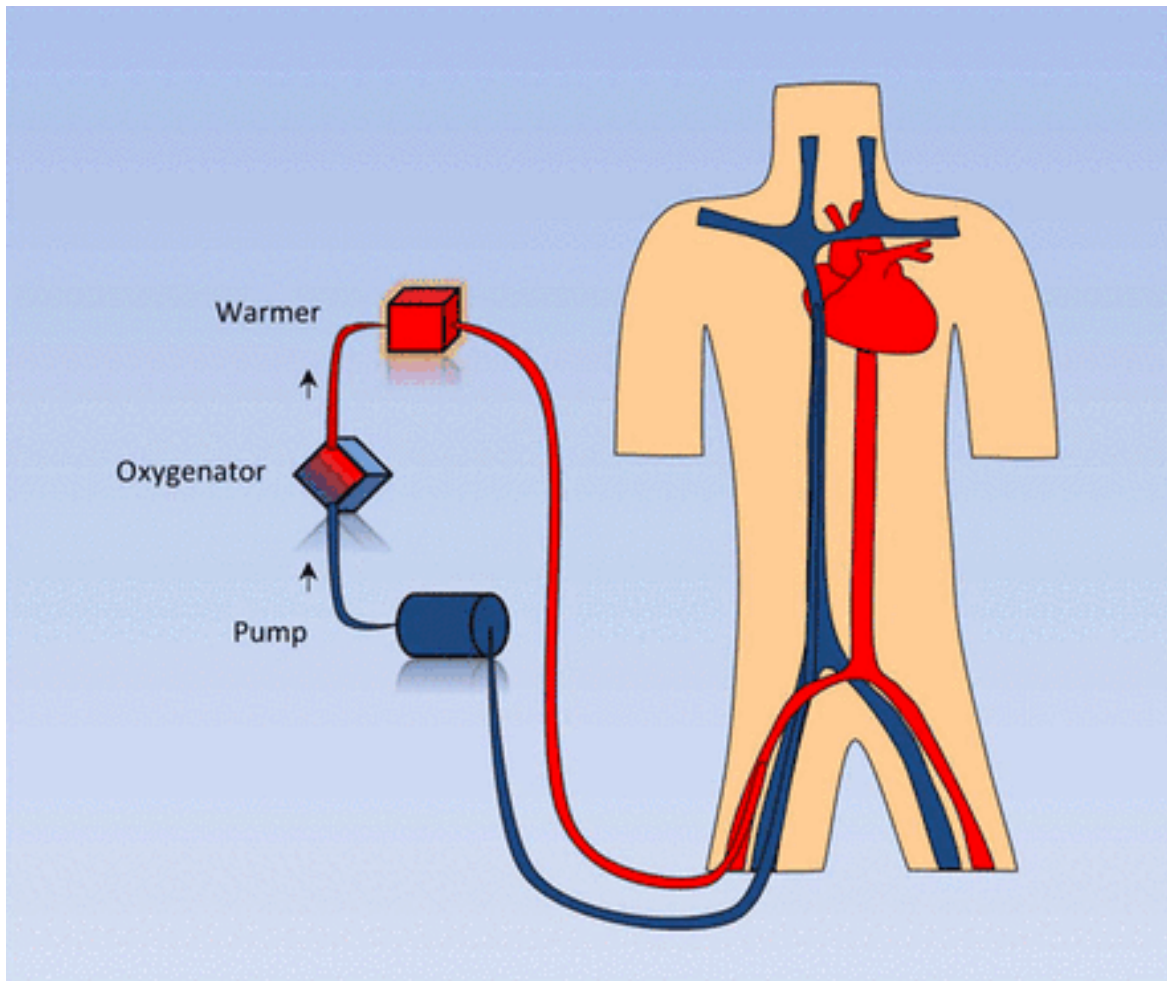


Figure 6 : Schéma d'une ECLS fémoro-fémorale (image reproduite avec autorisation de Lawler et al, circulation 2015 ⁶⁵). Technique de mise en place la plus fréquente dans le cadre d'une ECLS de réchauffement après hypothermie accidentelle

2. ECLS de réchauffement dans l'hypothermie accidentelle

Il existe un consensus pour recommander l'utilisation de l'ECLS en cas d'arrêt cardiaque hypothermique (Stade IV – Table 1), ou en cas d'instabilité majeure réfractaire au traitement (Stade III).¹ Il n'existe toutefois pas d'étude randomisée ayant comparé d'autres méthodes de réchauffement à l'ECLS. Une seule étude a comparé un groupe historique de patients traités par réchauffement conventionnel (entre 1992 et 2001) à des patients traités par ECLS de réchauffement (entre 2001 et 2009).⁶⁶ Tous les patients n'étaient pas en arrêt cardiaque, cependant les auteurs rapportaient une survie de 84% dans le groupe ECLS vs. 47% dans le groupe conventionnel ($p < 0.001$). Cette amélioration de survie était associée à un meilleur devenir neurologique. De nombreux cas cliniques ou séries de cas ont été publiés avec des résultats montrant que l'ECLS de réchauffement est sûre et permet une survie avec bon devenir neurologique.^{2, 61, 67-72} Walpoth et al, en 1990 décrivait une première série de patients victimes d'hypothermie d'accidentelle traités par CEC de

réchauffement avec un succès chez 8 des 11 patients traités. La complication principale observée était l'œdème pulmonaire (47%).⁷³ La même équipe a évalué le devenir neurologique à long terme chez 15 patients traités par CEC de réchauffement après arrêt cardiaque hypothermique. L'évaluation combinait des paramètres cliniques, des électro-encéphalogrammes, des IRM, ainsi que des mesures fonctionnelles. Les 15 patients avaient pu reprendre une activité normale. La plupart ne présentaient pas ou seulement de légères séquelles neuropsychologiques.³

Plusieurs cas de survie dans des situations extrêmes traitées pour la majorité par ECLS, ont été reportés et sont présentés dans la Table 3.

Table 3 : Résumé de case report chez des patients ayant survécu dans des conditions exceptionnelles lors d'hypothermie profonde

Publication	Détails
<i>Niazi, 1958</i> ⁷⁴	Température la plus basse chez un patient ayant survécu. Hypothermie à visée thérapeutique à 9°C
<i>Gilbert, 2000</i> ⁷⁵	Température la plus basse chez un adulte victime d'hypothermie accidentelle ayant survécu : 13.7°C
<i>Dobson, 1996</i> ⁷⁶	Kaliémie la plus élevée enregistrée avec survie chez un enfant de 31 mois 11,8 mmol/l (Température de 14,2°C)
<i>von Segesser, 1991</i> ⁷⁷	Kaliémie la plus élevée enregistrée avec survie chez un enfant de 13 ans 9,5 mmol/l (Température 23°C)
<i>Boue, 2014</i> ⁶¹	Survie avec une RCP de 5 heures avant mise en place d'une ECLS (Température 16,9°C)
<i>Meyer, 2014</i> ⁷⁸	Survie après 8 heures et 40 minutes de RCP externe + ECLS

3. Effet de l'ECLS sur la circulation systémique et pulmonaire

L'ECLS fournit un bénéfice hémodynamique immédiat en augmentant la pression artérielle moyenne et diastolique. Sous ECLS, le flux sanguin est non pulsatile en l'absence d'activité cardiaque. Le débit d'ECLS est habituellement maintenu autour de 80% du débit total normal calculé (60 à 80 ml/kg/min chez un adulte).⁷⁹ L'onde de pression en cas d'activité cardiaque conservée n'a, par conséquent, plus d'importance physiologique pour les échanges gazeux tant que le flux sanguin sous ECLS est adéquat. Au cours de l'ECLS veino-artérielle, l'aspiration de sang veineux au niveau de l'oreillette

droite diminue le volume sanguin et permet la mise au repos partielle du cœur droit. Cependant, la réinjection de sang au niveau artériel induit une augmentation de la post-charge au niveau du ventricule gauche. Comme cela survient le plus souvent dans un contexte de fonction ventriculaire gauche très altérée, la conséquence peut être une diminution du volume d'éjection ventriculaire gauche et favoriser la fermeture persistante de la valve aortique⁸⁰. Cet effet de l'ECLS peut favoriser la survenue de distension ventriculaire gauche sévère qui peut être potentialisée en cas de drainage auriculaire droit insuffisant, de retour veineux bronchiolaire et par les vaisseaux de Thebesius, d'insuffisance valvulaire aortique, ou de shunt gauche droit extracardiaque. Cette situation peut induire un flux sanguin compétitif et entraîner un débit sanguin peu oxygéné vers les coronaires et le cerveau. Dans cette situation, le volume ventriculaire gauche en augmentant en fin de diastole, induit une augmentation du stress sur la paroi myocardique, augmente les besoins en oxygène et réduit la perfusion coronaire. Cette inadéquation peut entraîner une ischémie sous-endocardique qui pourra compromettre la récupération myocardique.⁸¹

Chez les patients avec une fonction ventriculaire gauche préservée, la pression dans l'oreillette gauche est diminuée par ECLS alors qu'elle augmente quand la fonction ventriculaire gauche est altérée. Globalement une distension du cœur gauche risque de survenir chaque fois que le débit cardiaque droit résiduel (qui va assurer la circulation pulmonaire) est supérieur au débit cardiaque résiduel gauche (incapacité à vider le sang de retour de la circulation pulmonaire).⁸² Ainsi, chez les patients avec une dysfonction du ventricule gauche, l'ECLS a tendance à favoriser les œdèmes pulmonaires.⁸³⁻⁸⁶ Récemment, sur un modèle animal en choc cardiogénique il a ainsi été démontré que l'augmentation du débit d'ECLS entraînait une majoration de la dysfonction ventriculaire gauche proportionnelle au débit. Les auteurs suggéraient que le débit d'ECLS devrait être le plus bas possible pour assurer une bonne oxygénation tissulaire en cas de choc cardiogénique.⁸⁷

Les paramètres ventilatoires influent également sur le débit cardiaque et la circulation pulmonaire. Il semble ainsi important de favoriser de faibles volumes courants, des niveaux de pression n'excédant 20 à 25 mmHg et une fréquence ventilatoire limitée.⁷⁹ Du fait de son effet hémodynamique sur le retour veineux, le niveau de pression de fin d'expiration (PEEP) doit également être adapté à la fonction cardiaque.⁶³

Pour limiter la distension du ventricule gauche plusieurs paramètres peuvent être contrôlés. Il est possible de favoriser l'éjection ventriculaire gauche en limitant la pression

artérielle moyenne, en augmentant les inotropes et/ou en diminuant le flux d'ECLS (l'augmentation des inotropes et la diminution du flux d'ECLS peuvent paradoxalement également augmenter le débit ventriculaire droit et majorer le déséquilibre droit/gauche). L'augmentation de la PEEP permet également de diminuer le remplissage du cœur droit. La mise en place d'un ballonnet de contrepulsion intra-aortique ou d'une seconde canule veineuse pour majorer la vidange du cœur droit ont également été décrites dans cette indication.^{82, 85}

4. Complications de l'ECLS

Les saignements (7 - 34%) et thromboses (8 - 17%) sont les complications sérieuses les plus fréquentes sous ECLS.^{62, 88} Du fait de l'interface entre le sang et le circuit ou la membrane d'ECLS, des caillots peuvent se former et des embolies avec des conséquences potentielles graves survenir. L'utilisation d'anticoagulant et/ou de circuit préhépariné réduit ce risque mais majore le risque hémorragique. Cette balance délicate entre le risque thrombotique et hémorragique nécessite de fréquents contrôles biologiques avec si nécessaire, la prescription de facteurs de coagulation, de plaquettes... Dans le cas particulier de l'hypothermie accidentelle, les troubles de coagulation limitent le risque thrombotique et, initialement l'utilisation de circuit préhépariné seul peut être suffisante.

La surveillance et le traitement de coagulation intravasculaire disséminée (2-5%), hémolyse (7-12%) et fibrinolyse sont aussi nécessaires. Les saignements au niveau des points de canulation (7-20%) ou des autres sites chirurgicaux (6-34%) sont également fréquents. Des saignements intracrâniens (1-11%), hémorragies digestives (1 - 4%) ou pulmonaires (4-8%) peuvent aussi survenir.^{62, 88}

Tous les organes peuvent souffrir d'hypoxie ou d'hypoperfusion avant et pendant l'ECLS. Le cerveau est bien sûr particulièrement vulnérable, en plus des saignements, les convulsions (2-10%) et les infarctus (1-8%) sont les plus fréquentes complications. Néanmoins l'ECLS est de plus en plus sûre, en particulier lorsqu'elle est utilisée chez des patients bien sélectionnés par des équipes entraînées.^{62, 89}

H. Conclusion

L'amélioration des techniques de réchauffement, en particulier en cas d'arrêt cardiaque, a amélioré le pronostic des patients victimes d'hypothermies accidentelles. Les patients

hypothermiques sans instabilité hémodynamique doivent être réchauffés de préférence avec des techniques peu ou non invasives. Les patients en arrêt cardiaque peuvent survivre sans séquelles neurologiques, même avec une durée de réanimation très prolongée, si l'hypothermie n'est pas précédée d'hypoxie ou s'il n'y pas de traumatisme majeur associé. L'ECLS est la technique de référence pour le réchauffement des patients en arrêt cardiaque ou avec instabilité hémodynamique majeure.

Du fait de l'effet protecteur de l'hypothermie accidentelle, il est important de noter que la survie dans des conditions exceptionnelles est parfois possible et peut dépendre de l'orientation des patients vers un centre disposant d'un plateau technique adapté.

III. État des lieux dans le réseau nord alpin des urgences (RENAU)

Nous avons réalisé une étude publiée dans la revue *Resuscitation*, :

Debaty G, Moustapha I, Bouzat P, Maignan M, Blancher M, Rallo A, Brun J, Chavanon O, Danel V, Carpentier F, Payen JF, Briot R, (2015) Outcome after severe accidental hypothermia in the French Alps: A 10-year review. Resuscitation 93: 118-123

Rôle dans le travail : encadrement de la thèse d'exercice du Dr Ibrahim Moustapha, aide à la collecte des données et principal auteur pour la rédaction de l'article scientifique.

Cette étude met en évidence la réalité épidémiologique et clinique des patients victimes d'hypothermie accidentelle dans notre région particulièrement exposée à ce risque. Elle souligne la gravité du pronostic et l'importance de travailler à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique de ces patients.

A. Introduction

L'effet protecteur de l'hypothermie profonde en cas d'arrêt cardiaque a été décrit dans de nombreuses séries ou case report.^{4, 72, 75, 90, 91} Comme vu précédemment, cet effet est lié principalement à la diminution de l'activité métabolique liée à l'hypothermie, combinée à un effet neuroprotecteur.¹ Ainsi, des récupérations neurologiques complètes malgré des réanimations cardio-pulmonaires très prolongées ont été décrites.^{75, 92}

Comme la plupart des études ont porté uniquement sur des séries de cas avec de faibles effectifs, peu de facteurs prédictifs ont été décrits.¹ Les âges extrêmes de la vie, l'association avec des maladies chroniques, la consommation d'alcool, la toxicomanie, et les sans-abri ont été associés à un pronostic plus péjoratif. L'hypothermie accidentelle profonde était également plus fréquente chez les hommes.⁸ Un niveau élevé de potassium a aussi été proposé comme élément de triage pour l'arrêt de la réanimation en cas d'hypothermie accidentelle.⁹³

L'objectif de cette étude était d'évaluer les facteurs associés à la survie chez les patients présentant une hypothermie sévère et/ou un arrêt cardiaque en hypothermie profonde.

B. Matériel et Méthodes

1. Cadre de l'étude

Une analyse rétrospective de l'ensemble des patients traités pour hypothermie accidentelle sévère (définie comme une température inférieure à 28°C) sur le CHU de Grenoble entre janvier 2003 et décembre 2012 a été réalisée.⁹⁴ Le CHU de Grenoble est le centre de référence pour le traitement des hypothermies sévères dans le Réseau Nord Alpin des Urgences (RENAU) comprenant l'Isère, la Savoie et la Haute Savoie. Il s'agit d'un trauma-center de niveau 1 comprenant 2235 lits situés dans les Alpes françaises.

Une équipe dédiée pour la mise en place d'ECLS fémoro-fémorale est disponible en permanence. Dans notre institution l'ECLS fémoro-fémorale est favorisée dans cette indication sur la CEC chirurgicale essentiellement du fait d'une mise en place plus rapide, d'un accès chirurgical simplifié, de la possibilité de prolonger l'assistance circulatoire ainsi que des besoins plus limités en anticoagulant.

En France, les patients avec hypothermie accidentelle profonde sont initialement pris en charge par un système de secours médicalisé (ambulance médicalisée ou hélicoptère permettant une prise en charge préhospitalière médicalisée). La prise en charge médicale est démarrée sur le terrain en suivant un protocole régional en accord avec les recommandations actuelles (Figure 7).¹⁰

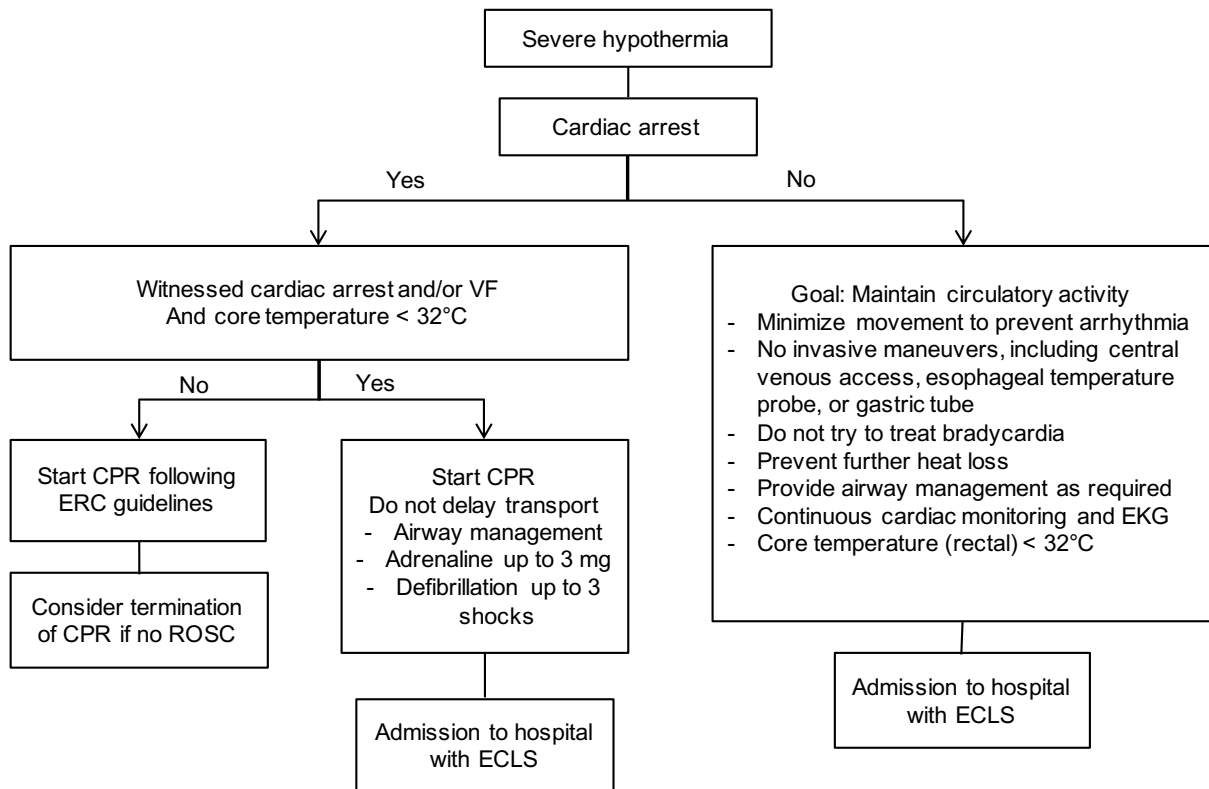


Figure 7 : Recommandations préhospitalières de prise en charge de l'hypothermie dans le RENAU

Les patients avec une température centrale $< 32^{\circ}\text{C}$ étaient admis dans un hôpital avec possibilité de mise en place d'ECLS. Si le patient était stable au niveau hémodynamique à l'admission, un réchauffement externe était débuté en utilisant la perfusion de soluté chaud, un réchauffement des gaz inspirés et/ou une couverture chauffante à air pulsé (Bair Huggertm, 3Mtm, St. Paul, MN, USA). En cas d'instabilité hémodynamique (définie par une pression artérielle systolique < 90 mmHg ou une arythmie ventriculaire) ou d'arrêt cardiaque réfractaire (absence de RACS à l'admission après une RCP standard incluant jusqu'à 3 mg d'adrénaline ou 3 chocs électriques externes en cas de fibrillation ventriculaire), une ECLS était mise en place si le taux de potassium était inférieur à 10 mmol/L. En cas de patient victime d'avalanche, un protocole spécifique était utilisé comme décrit précédemment.⁹⁵

2. Population et recueil des données

Les patients présentant une température inférieure à 28°C entre janvier 2003 et décembre 2012 ont été inclus. Les dossiers ont été extraits de 2 registres du RENAU, qui collectent de façon prospective les données des patients traumatisés graves et/ou victimes d'arrêts

cardiaques. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés a approuvé l'accès anonyme aux données des patients de ces registres. Le recueil a été complété avec la base de données du SAMU, des perfusionnistes pour les ECLS, et du système d'information hospitalier.

Les données préhospitalières comprenaient la cause de l'hypothermie: avalanche, noyade, exposition au froid ; les facteurs associés comme une intoxication, un traumatisme ou un sepsis ; l'heure et date d'admission, la présence de signes vitaux préhospitaliers, la 1^{ère} température enregistrée (en utilisant une sonde rectale).

Les données hospitalières comprenaient : le traitement de réchauffement entrepris, les signes vitaux et procédures, le score SAPS II, la durée d'hospitalisation, la survie à 28 jours ainsi que les paramètres biologiques à l'admission avec les gaz du sang artériel (méthode de mesure pH-stat), les taux sanguins de bicarbonates, lactates, potassium, sodium, créatinine, créatine kinase (CK), troponine, hémoglobine, temps de céphaline active (TCA) et taux de prothrombine (TP). La durée initiale de prise en charge sur le terrain était calculée à partir de la base de données SAMU. Si l'ECLS était mise en place, le délai d'initiation, la durée totale et la vitesse de réchauffement (degré C° par heure) était enregistrée. Le devenir était évalué à l'aide du score CPC à la sortie de l'hôpital (ou à 28 jours si toujours hospitalisé).⁹⁶ Un devenir neurologique favorable était défini comme un score CPC de 1 (bonne performance cérébrale) ou 2 (déficit modéré). Les patients avec un arrêt cardiaque pendant la prise en charge initiale étaient divisés en 2 groupes : un groupe des patients avec arrêt cardiaque sans témoins (unwitnessed cardiac arrest (UCA)) défini comme une absence de signes vitaux ou d'activité cardiaque avant l'arrivée des secours ; l'autre groupe avec "rescue collapse" (RC) incluant les patients ayant présenté un arrêt cardiaque durant l'extraction ou le transport vers l'hôpital. Les durées de no-flow et de low-flow étaient calculées.

3. Analyse statistique

Les résultats sont présentés comme moyenne [minimum-maximum] sauf si précisés autrement. Les variables catégorielles ont été comparées par un test de Chi-2 ou test exact de Fisher. Les variables quantitatives ont été comparées par un test non paramétrique de Mann-Whitney. Les p-value bilatérales ont été reportées. Les valeurs $p < 0.05$ ont été considérées comme significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS, version 22 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA).

C. Résultats

Cent soixante quatre dossiers avec un diagnostic principal d'hypothermie ont été identifiés, parmi lesquels 48 ont été inclus dans l'étude (Figure 8). Trente deux patients ont présenté un arrêt cardiaque, 15 avait un arrêt cardiaque sans témoin (UCA) et 17 ont présenté un rescue collapse (RC). Les caractéristiques des patients sont présentées dans la Table 4.

Table 4 : Données préhospitalières

	Total (n=48)	Données manquantes
Sexe, mâle (n, %)	28 (58)	0
Age en années	46 (26–66)	5
Cause de l'hypothermie		0
Exposition au froid (n, %)	27 (56)	
Avalanche (n, %)	13 (27)	
Noyade (n, %)	8 (17)	
Facteurs associés		
Intoxication (n, %)	14 (29)	0
Trauma (n, %)	18 (38)	0
Score de Glasgow initial	3 (3-5)	11
Température centrale en °C	26 (24–27.2)	0
Durée de prise en charge préhospitalière en minutes	60 (45–107)	5
Arrêt cardiaque (n, %)	32 (67)	0
Arrêt cardiaque sans témoins (n, %)	15 (31)	
Rescue collapse (n,%)	17 (35)	
Durée de no-flow	0 (0–25)	6
Durée totale de RCP en minutes	80 (28–157)	1

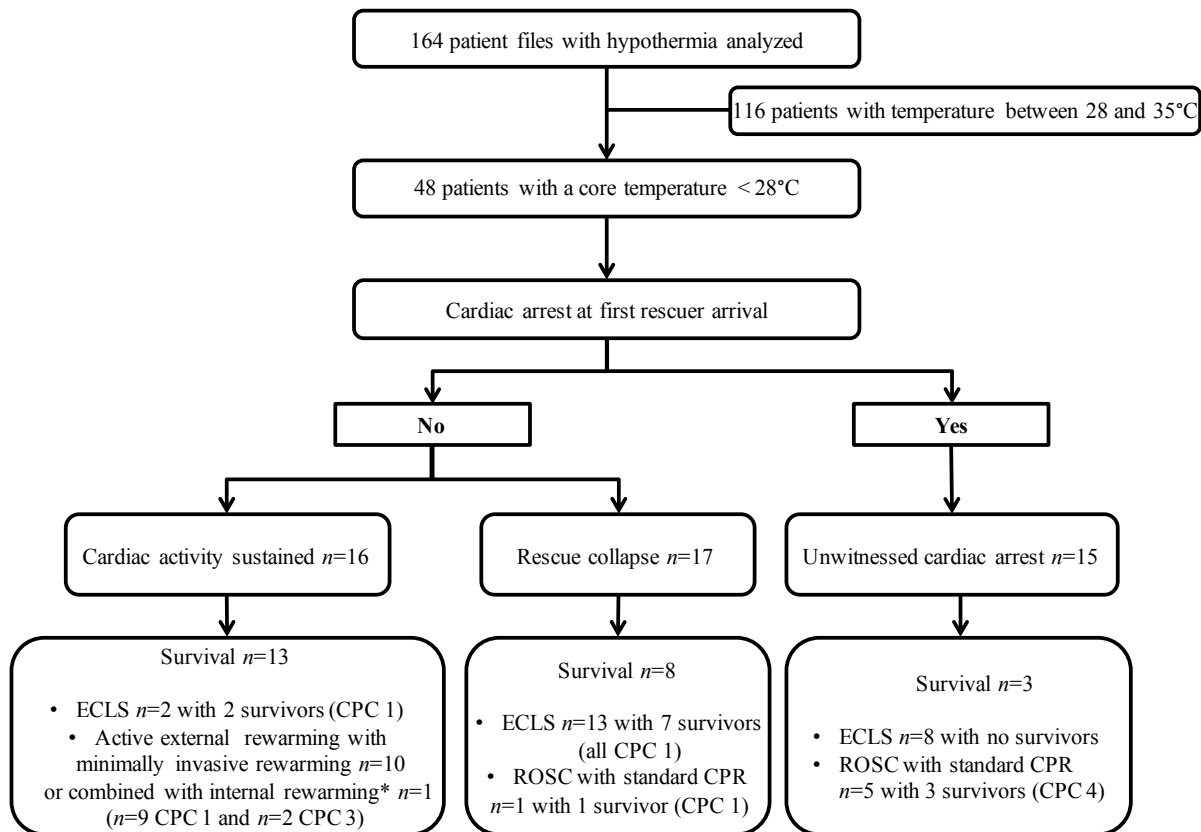


Figure 8 : Flow-chart des patients inclus dans l'étude

Vingt-quatre patients n'ont pas survécu à la sortie de l'hôpital. Seuls 3 patients avec une activité circulatoire maintenue pendant la prise en charge sont décédés. Onze sont sortis de l'hôpital avec un bon statut neurologique et 2 patients sont sortis avec un déficit neurologique lié à la pathologie responsable de l'hypothermie (un traumatisme crânien grave et un accident vasculaire cérébral ischémique, sortis de l'hôpital avec un CPC de 3 pour les 2 patients). Parmi les 32 patients avec arrêt cardiaque, seuls 3 des UCA ont survécu. Aucun des patients dans le groupe UCA traités par ECLS n'a survécu. Les 3 patients ayant survécu ont présenté une RACS avec une RCP standard (sans ECLS) mais ils sont sortis de l'hôpital avec un score CPC de 4 (état neurologique végétatif). A l'opposé, 8 sur 17 des patients ayant présenté un RC ont survécu. La survie en fonction de l'activité cardiaque initiale est présentée en Figure 8.

Une ECLS a été mise en place chez 23 patients. L'indication était un arrêt cardiaque réfractaire pour 21 patients (8 patients avec un UCA et 13 patients un RC) ou une instabilité hémodynamique pour 2 patients. Le taux de survie était de 8 sur 23 patients, 0/8 patients avec UCA et 6/13 avec un RC et les 2 patients avec instabilité hémodynamique. Le délai moyen entre admission à l'hôpital et la mise en place de l'ECLS était de 38 minutes [15–80 min]. La vitesse de réchauffement était de 6.3°C/h [3–10] dans le groupe ECLS et de 1.2°C/h [0.5–2] dans le groupe avec réchauffement externe.

Les données biologiques à l'admission à l'hôpital sont présentées dans la Table 5.

Table 5 : Caractéristiques hospitalière des patients

	Total (n=48)	Données manquantes
Réchauffement et assistance par ECLS (n,%)	23 (48)	0
Admission en réanimation (n,%)	44 (92)	0
Durée de séjour en réanimation en jours	2 (1-6)	
Score SAPS 2	65 (52–78)	
Score CPC à la sortie de l'hôpital, n (%)		0
1–2	19	
3–4	5	
5	24	
Données biologiques à l'admission		
pH	7.12 (6.93–7.25)	5
PaO ₂ , mmHg	179 (74–428)	5
PaCO ₂ , mmHg	42 (34–60)	5
Potassium, mmol/L	3.7 (3.2–4.9)	3
Lactates, mmol/L	8.2 (4.2–14.1)	4
Sodium, mmol/L	140 (136–147)	3
Créatinine, mmol/L	101 (65–166)	6
TP	50 (28–51)	7
Troponine, µg/mL	0.02 (0–0.16)	9
TCA	1.5 (1.15–3.14)	7
Hémoglobine	126 (101–153)	6
Créatine kinase, IU/L	858 (442–2742)	10

Les facteurs associés à la survie en analyse univariée sont présentés dans la Table 6. Le taux de potassium le plus élevé chez un patient survivant était 5.8 mmol/L. Les patients avec des lésions traumatiques avaient un TP et TCA de 43% [10–70%] et 2.6 [1.3–5.0%] vs. 51% [5–100%] et 2.1 [1 –5.0] par rapport aux patients non traumatisés ($p=0.33$ et $p=0.23$, respectivement).

Les infections pulmonaires étaient la complication la plus fréquente ($n=14$; 29%). Neuf patients ont nécessité la transfusion de culots globulaires. Six patients ont présenté une ischémie fémorale liée à l'ECLS et 2 patients une ischémie mésentérique.

Table 6 : facteurs associés à la survie en analyse univariée

	Survie ($n=24$)	Décès ($n=24$)	<i>P</i>
Sexe, mâle ($n, \%$)	11 (39)	17 (61)	0.07
Age en années	53.5 [17–88]	39 [16–87]	0.16
Cause de l'hypothermie			0.38
Exposition au froid ($n, \%$)	12 (44)	15 (56)	
Avalanche ($n, \%$)	6 (46)	7 (54)	
Noyade ($n, \%$)	6 (75)	2 (25)	
Facteurs associés			0.25
Intoxication ($n, \%$)	9 (64)	5 (36)	
Trauma ($n, \%$)	8 (44)	10 (56)	
Température centrale en °C	26 [16.3–28]	25.6 [18.3–28]	0.80
Durée de prise en charge préhospitalière en min	53 [30–215]	80 [25–195]	0.42
ECLS ($n, \%$)	9 (39)	14 (61)	0.12
Arrêt cardiaque ($n, \%$)	11 (33)	21 (67)	0.02
Arrêt cardiaque sans témoins ($n, \%$)	3 (20)	12 (80)	0.01
Rescue collapse ($n, \%$)	8 (47)	9 (53)	0.5
Durée de séjour en réanimation	5 [1–52]	1 [1–17]	<0.001
Score SAPS 2	59 [28–87]	74 [52–103]	0.03
Durée de RCP en min	49 [6–265]	120 [10–240]	0.11
Données biologiques à l'admission			
pH	7.2 [6.65–7.41]	6.93 [6.3–7.40]	0.02
PaO ₂ , mmHg	268 [48–668]	100 [28–743]	0.06
PaCO ₂ , mmHg	39 [17–69]	52 [17–188]	0.1
Potassium, mmol/L	6.8 [1.5–19]	12.6 [1.25–28]	0.01
Lactates, mmol/L	137 [127–149]	144 [132–159]	0.03
Sodium, mmol/L	3.2 [2.10–5.8]	4 [2.56–13.9]	<0.001
Créatinine, mmol/L	82 [16–543]	154 [51–192]	0.01
TP	57 [10–100]	35 [5–88]	0.01
Troponine, µg/mL	0 [0–1.34]	0.09 [0–371]	0.09
TCA	1.3 [1–3]	3.54 [1–5]	<0.001
Hémoglobine	129 [72–189]	123 [56–192]	0.66
Créatine kinase, IU/L	770 [170–11300]	906 [117–38,000]	0.81

D. Discussion

Cette étude est la 1^{ère} à décrire le devenir des patients présentant une hypothermie accidentelle sévère en France. Dans cette étude, les patients avec une activité circulatoire préservée de la prise en charge jusqu'à l'admission à l'hôpital avaient un bon devenir neurologique. Si l'arrêt cardiaque survenait pendant la prise en charge initiale ou le transport, la moitié des patients survivaient avec un bon devenir neurologique. Ces résultats soulignent l'importance de poursuivre la réanimation cardio-pulmonaire de façon prolongée jusqu'à la mise en place d'une ECLS en cas de rescue collapse. A l'opposé, les patients présentant un arrêt cardiaque avant l'arrivée des secours avaient un pronostic sombre puisque les 3 seuls survivants ont présenté un mauvais devenir neurologique à la sortie de l'hôpital. Les patients avec mauvais devenir avaient plus souvent un UCA, un ph plus bas, des taux plasmatiques plus élevés de potassium, créatinine, sodium et lactates ainsi que des troubles de coagulation plus importants.

1. Rescue collapse

Un rescue collapse survenait chez près d'un tiers des patients de notre étude. Ce phénomène doit être connu et surveillé avec attention lors de la prise en charge de patients en hypothermie sévère. Les actes invasifs, comprenant l'accès veineux central, la mesure de température oesophagienne, la pose d'une sonde gastrique devraient être évités pour limiter ce risque. La mobilisation prudente des patients pendant l'extraction est recommandée.^{1, 22} L'hypotension en lien avec l'hypothermie ne doit pas être corrigée tant que des signes de vie ou un pouls central sont présents. En effet, la diminution importante des paramètres hémodynamiques peut rester en adéquation aux besoins métaboliques.^{5 97} Dans les séries publiées, le taux de survie des patients en arrêt cardiaque traités par ECLS est compris entre 47 et 63%; cependant la situation particulière du rescue collapse n'est souvent pas identifiée.^{3, 4, 16, 36, 66, 91} Nos résultats sont proches de ces publications. Wanscher et al. ont même publié une survie de l'ensemble des patients victimes d'un accident de bateau traités par ECLS de réchauffement après arrêt cardiaque hypothermique dû à une immersion dans l'eau froide.⁷² Dans notre étude, en cas de RC, 54% des patients avaient un bon devenir neurologique. Les patients qui n'ont pas survécu malgré une activité cardiaque conservée à l'admission dans notre service d'urgences avaient des comorbidités majeures qui ont conduit à une limitation thérapeutique. Nos résultats suggèrent que les efforts de réanimation devraient être poursuivis dans le cas de

RC jusqu'à ce que les patients soient admis dans un centre pouvant mettre en place une ECLS.

2. Arrêt cardiaque sans témoin

Les résultats de cette étude soulignent le sombre pronostic de l'arrêt cardiaque, même en cas d'hypothermie profonde, quand les 1^{er} secours ne retrouvent pas de signes de vie. Le diagnostic d'arrêt cardiaque en hypothermie profonde est difficile. Il devrait être recommandé d'enregistrer une asystole pendant au moins 2 minutes afin d'éviter toute erreur diagnostique avec une bradycardie sévère.²¹ Quand une asystole était présente sur le terrain, tous les patients traités par ECLS sont décédés. Les 3 patients qui ont présenté une RACS avec une RCP standard (sans mise en place d'ECLS), présentent un état neurologique végétatif. Ces résultats suggèrent l'absence d'efficacité de l'ECLS pour permettre un bon devenir neurologique en l'absence de signe de vie par les 1^{er} secours, ceux-ci particulièrement lorsqu'une origine hypoxique à l'arrêt cardiaque est suspectée. Quelques études ont décrit des survivants dans cette situation. Néanmoins, soit un témoin avait décrit des signes de vie avant l'arrivée des 1^{er} secours, soit l'arrêt cardiaque était d'origine toxique, ce qui a été associé à un meilleur pronostic dans plusieurs publications.^{36, 75, 90} Dans notre groupe UCA, la plupart des patients (9/15; 60%) ont été victimes d'ensevelissement lors d'avalanches et ont pu souffrir d'hypoxie ou de traumatisme sévère. La série publiée par Walpoth et al,³ rapportait des survies chez des patients ne présentant pas de signes vitaux à l'arrivée des secours. Il s'agissait uniquement des patients sans anoxie ou lésions neurologiques hypoxiques avant l'hypothermie.

Les chances de survie diminuent rapidement avec la durée d'extraction lors d'ensevelissement par avalanche, avec des taux de survie compris entre 4 et 16% après 35 min.⁹⁸ Des cas de survie extrême ont également été décrits en cas d'ensevelissement mais là encore en l'absence d'anoxie.⁹⁹ Dans une publication récente, aucun des 25 patients traités par ECLS après arrêt cardiaque hypothermique dans la suite d'une avalanche et sans signe vitaux à l'extraction n'a survécu.¹⁰⁰

3. Paramètres biologiques

Ces résultats confirment l'association entre les paramètres biologiques à l'admission et le devenir neurologique. Acidose, anomalies électrolytiques et troubles de la coagulation

étaient significativement plus importants dans le groupe des patients décédés. Un taux élevé de potassium a été décrit comme marqueur d'anoxie et a été associé à des échecs de réanimation pendant la prise en charge de patients en arrêt cardiaque réfractaire hypothermique.^{1, 91, 99} Le taux le plus élevé de potassium associé à la survie était de 11.8 mmol/L.⁷⁶ Dans notre étude, le taux le plus élevé chez un survivant était dans les limites de la normale à 5.8 mmol/L. Une concentration élevée de lactates a aussi été décrite comme facteur pronostique en cas d'arrêt cardiaque réfractaire ou d'hypothermie accidentelle. Nos résultats confirment cette association. Cependant, dans notre étude, le taux le plus élevé chez un patient ayant survécu était de 19 mmol/L, ce qui peut rendre difficilement pertinent l'utilisation du taux de lactates sanguins pour le triage.^{2, 72, 101} L'hypothermie est associée à des troubles de la coagulation.^{102, 103} De nombreuses études ont trouvé une association entre le mauvais pronostic et les troubles de coagulation en cas de traumatisme sévère.^{5, 104} Dans nos résultats, il y avait une association entre trouble de la coagulation et la survie avec une tendance pour un taux de prothrombine plus abaissé et un TCA plus long chez les patients traumatisés.

4. Triage

Malgré l'adage, "no one is dead, until warm and dead," les médecins ont besoin de facteurs prédictifs qui puissent être utilisés pour le triage initial des patients en arrêt cardiaque avant l'implantation de l'ECLS.^{1, 10, 93} Actuellement les facteurs biologiques (à l'exception de taux très élevés de potassium) ne sont pas utiles pour la décision de triage des patients ou pour une indication claire d'ECLS.¹⁰ Dans le futur, la miniaturisation des appareils de mesure, voire d'un dispositif d'ECLS transporté dans les ambulances ou hélicoptères, pourrait aider les médecins intervenants dans leur stratégie de prise en charge. Dans la situation très spécifique de l'avalanche, la cause hypoxique (ou traumatique) est fortement suspectée si la température centrale est supérieure à 32°C ou si le temps d'ensevelissement est de moins de 35 minutes.⁹⁵ Dans ces conditions, l'hypothermie est peu vraisemblablement la cause de l'arrêt cardiaque et un réchauffement par ECLS n'est pas indiqué.^{1, 93, 105} Mises à part ces conditions spécifiques, il manque des données objectives pour aider les équipes de secours à prendre une décision raisonnable pour éviter la mise en place d'ECLS futiles. Notre étude suggère que le critère d'arrêt cardiaque sans témoin, associé à une hypothermie, pourrait être une contre-indication à l'ECLS et inclus dans les algorithmes de triage. Cependant cette affirmation nécessite

d'être confirmée par des données complémentaires. Du fait de la rareté de cette situation clinique, les études sont difficiles à mener dans ce domaine. La mise en place récente du International Hypothermia Registry (<https://www.hypothermia-registry.org>) pourrait aider à établir des recommandations basées sur des preuves plus solides.

5. Limites

Plusieurs limites sont à considérer dans cette étude rétrospective et monocentrique. Premièrement, la population représentée est spécifique d'une zone de montagne avec une large proportion d'accidents de montagne (27%). Nous avons inclus uniquement les patients admis à l'hôpital et nous n'avons pas de données sur les patients qui ont été déclarés décédés sur le terrain, ce qui a pu sous-estimer la mortalité liée à cette pathologie. Plusieurs données sont manquantes à cause de dossiers incomplets et nous avons pu omettre des patients décédés après la sortie de l'hôpital. Nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée du fait du faible effectif, de données manquantes et du nombre de facteurs à inclure dans l'analyse.

E. Conclusion

Dans cette étude rétrospective sur 10 ans, les arrêts cardiaques survenant pendant l'extraction ou le transport des patients en hypothermie profonde (rescue collapse) étaient associés à un bon devenir (50%). En cas de rescue collapse, les efforts de réanimation devraient être poursuivis même pour de longues durées de transport, et les patients transportés vers un centre pouvant mettre en place une ECLS de réchauffement. A l'inverse, un arrêt cardiaque hypothermique survenant en l'absence de témoin est associé à un pronostic sombre et pourrait être considéré comme critère de futilité pour une ECLS.

Travaux expérimentaux

IV. Introduction du travail expérimental

Comme nous venons de le décrire, la diminution de la température corporelle et du métabolisme induit une série de changements physiologiques aux organismes homéothermiques. Le potentiel thérapeutique de l'hypothermie pour limiter les lésions d'ischémie/reperfusion ainsi que son effet cardio et neuroprotecteur est bien établi. Les mécanismes associés à cet effet protecteur sont multifactoriels et complexes. Ils comprennent notamment une diminution du métabolisme, de la consommation en oxygène, de la production de radicaux libres, et limitent l'œdème cérébral et la réponse inflammatoire.⁹

L'hypothermie profonde est utilisée pour protéger les organes en chirurgie cardiaque depuis 1958.¹⁰⁶ Malgré son effet protecteur, la vitesse et la méthode de réchauffement après hypothermie profonde ont été associées à des dysfonctions cognitives et cardiovasculaires.^{13, 107, 108} En cas d'hypothermie accidentelle avec instabilité hémodynamique ou arrêt cardiaque, l'ECLS est la méthode de référence pour le réchauffement car elle assure une circulation et une oxygénation efficace pendant que l'hypothermie peut être traitée en contrôlant la température sanguine^{3, 10}. Les arrêts cardiaques en hypothermie profonde traités par ECLS ont été associés à une bonne récupération physique et neurologique, même après des efforts de réanimation très prolongés.^{61, 75}

Actuellement, la canulation fémorale artério-veineuse est la méthode préférentielle pour les ECLS de réchauffement. La canule veineuse positionnée au niveau de l'oreillette droite dans la veine cave aspire le sang veineux pendant que la canule artérielle positionnée dans l'artère fémorale réinjecte le sang oxygéné de façon rétrograde pour oxygéner les organes. Après arrêt cardiaque en hypothermie profonde et traitement par ECLS de réchauffement des dysfonctions cardiaques sévères ainsi que des œdèmes pulmonaires et des syndromes de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) ont été fréquemment rapportés.^{3, 16} Ces complications peuvent en partie s'expliquer par les lésions d'ischémie /reperfusion mais pourraient être majorées par la stratégie de réchauffement utilisée.^{13, 16, 17}

Les modalités optimales de réchauffement en terme de débit sanguin ou de température du circuit d'ECLS ont été peu étudiées. Un débit d'ECLS limité proportionnel aux besoins métaboliques de l'organisme en hypothermie pourrait potentiellement limiter les lésions liées à cette méthode. Sur des poumons isolés, il a été démontré que le débit de perfusion

délivré par la pompe dans l'artère pulmonaire devait clairement être diminué par rapport au débit cardiaque théorique. Plusieurs publications ont montré que, dans des préparations de poumon de rat ex vivo, la formation d'œdème pulmonaire était minimisée par des débits réduits.^{109, 110} Il est notamment recommandé de monitorer de façon continue et de maintenir les pressions dans l'artère pulmonaire entre 15 et 20 mmHg afin de limiter les lésions de la membrane capillaro-alvéolaire.¹¹¹

Les vitesses de réchauffement décrites dans les séries de patients victimes d'hypothermie accidentelle varient de 1°C à 10 °C par heure.⁷⁰

Nous avons, dans un premier temps (protocole A), essayé de développer un modèle expérimental d'arrêt cardiaque en hypothermie profonde traité par ECLS de réchauffement. L'objectif était d'évaluer l'impact de différentes stratégies en terme de débit de perfusion et delta de température d'ECLS par rapport à la température centrale sur les lésions cardiaques et pulmonaires sur un modèle porcin d'arrêt cardiaque prolongé en hypothermie profonde.

Les premiers résultats de ce protocole A suggéraient qu'une stratégie associant un débit normal d'ECLS et un delta de température inférieur à 5°C entre l'ECLS et la température centrale apportaient la meilleure combinaison en termes de débit cardiaque, résistances vasculaires pulmonaires et marqueurs de lésions pulmonaires.

Au vu des premiers résultats du protocole A, nous avons dans un 2^{ème} temps, modifié notre protocole expérimental (Protocole B) pour mieux appréhender l'impact de l'ECLS au niveau cardiaque et pulmonaire à la fin du réchauffement dans ce modèle expérimental. Dans le protocole B, nous avons également analysé de façon plus détaillée les paramètres physiologiques pendant la phase de refroidissement. Afin de mieux évaluer l'impact du débit de l'ECLS sur les paramètres hémodynamiques et respiratoires à la fin de réchauffement, deux débits d'ECLS pendant le réchauffement ont été de nouveau comparés.

V. Objectifs du travail expérimental

Ces expérimentations avaient pour objectifs principaux:

- De développer un modèle porcin d'arrêt cardiaque en hypothermie profonde permettant d'étudier la réponse physiopathologique au niveau cardiaque et pulmonaire pendant le refroidissement et le réchauffement par ECLS
- D'évaluer l'impact de différentes stratégies de réchauffement en terme de débit d'ECLS ou de delta de température entre l'ECLS et la température centrale
- D'analyser l'impact de différents débits d'ECLS au niveau cardio-vasculaire et pulmonaire après le réchauffement d'un arrêt cardiaque en hypothermie profonde

Les études associées aux différents protocoles ont été soumises pour publication :

Protocole A : Soumis à *Academic emergency medicine* : ***Deep hypothermic cardiac arrest treated by extracorporeal life support in a porcine model: does the rewarming method matter?***

Guillaume Debaty MD, Maxime Maignan MD, PhD, Bertrand Perrin MD, Angélique Brouta BS, Dorra Guergour PhD, Candice Trocme PhD, Vincent Bach MD, Stéphane Tanguy PhD, Raphaël Briot MD, PhD

Protocole B : Soumis à *Critical care* : ***Cardiopulmonary responses during the cooling and the extracorporeal life support rewarming phases in a porcine model of accidental deep hypothermic cardiac arrest***

Guillaume Debaty, Maxime Maignan, Bertrand Perrin, Angélique Brouta, Dorra Guergour, Candice Trocme, Vincent Bach, Stéphane Tanguy, Raphaël Briot

VI. Méthodologie générale

Les expérimentations animales ont été réalisées conformément à la réglementation française et européenne. Les protocoles ont été approuvés par la commission de protection animale du Centre de Recherche du Service de Santé des Armées.

Une équipe qualifiée a réalisé toutes les expérimentations sur des cochons femelles de race Yorkshire.

A. *Protocole général commun aux deux études*

1. Phase préparatoire

Les animaux d'un poids de 36.9 ± 0.6 kg étaient laissés à jeun pendant 12 heures. Une injection initiale de tiletamine-zolazepam (12.5 mg/kg) intra-musculaire était effectuée pour sédation initiale puis poursuivie par une inhalation d'isoflurane à 2%. Un cathéter de 20 gauges était inséré dans une veine de l'oreille. Les cochons étaient ensuite curarisés avec 1.5 mg/kg de chlorure de suxamethonium intraveineux, puis intubés et ventilés mécaniquement sous 2% d'isoflurane pour entretenir l'anesthésie. Le volume courant était réglé sur 8 mL/kg avec une fraction inspirée d'oxygène (FiO_2) de 50%. La fréquence respiratoire était ajustée pour maintenir une $PaCO_2$ autour de 40 mmHg.

Un cathéter de Swan-Ganz était inséré jusque dans l'artère pulmonaire via la veine jugulaire interne droite (Edward Lifesciences, Maurepas, France) et un cathéter artériel de 5-F était inséré dans l'artère carotide droite.

En complément, un cathéter artériel fémoral de 12F et un cathéter veineux de 20F était inséré au niveau fémoral (abord chirurgical dans le protocole A et abord percutané sous guidage échographique dans le protocole B).

Un équipement standard de circulation extracorporelle (CEC) était utilisé : pompe centrifuge (Cobe Century, Arvada, CO, USA), oxygénateur à membrane (Sorin Group; Munich, Germany), circuit et réservoir pré-hépariné. Le réservoir et circuit étaient remplis avec 500 ml de solution de NaCl à 9%. Une injection de 300 unité/kg d'héparine non fractionnée était réalisée juste après la canulation.

L'électrocardiogramme de surface était enregistré en continu. Toute les données hémodynamiques incluant la pression artérielle aortique (PAo), la pression artérielle

pulmonaire (Pap), la saturation en oxygène (SaO₂), et la concentration de CO₂ expiré (EtCO₂) étaient monitorées et enregistrées en continu avec un système d'enregistrement digital (BIOPAC MP 150, BIOPAC Systems, Inc., Goleta, CA, USA).

Le débit cardiaque était mesuré par la technique de thermodilution en utilisant le cathéter de Swann Ganz (au moins 3 mesures étaient effectuées afin d'obtenir un résultat stable). La température centrale était mesurée à l'aide de la sonde thermique du cathéter de Swann-Ganz ainsi qu'au moyen d'une sonde thermique oesophagienne. La reprise d'une activité circulatoire (RACS) était définie par les critères d'Utstein pour la recherche expérimentale.¹¹²

Les gaz du sang artériel (Gem 3000, Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA) étaient mesurés au début de l'expérimentation (Baseline), puis pendant la phase de refroidissement à 30°C, 25°C, 20°C, 30min après l'obtention d'un arrêt cardiaque en hypothermie profonde au début de la phase de réchauffement ; et pendant la phase de réchauffement à 25°C, 28°C, 30°C, et 35°C.

2. Induction de l'arrêt cardiaque en hypothermie profonde

L'hypothermie profonde était induite par refroidissement externe en utilisant des packs d'hydrogel appliqués sur le cou, le thorax, l'abdomen et les plis inguinaux des animaux (Colpac, Chattanooga group, Chattanooga, TN, USA) complété par un très bas débit de 7 ml/kg/min de la pompe d'assistance circulatoire à 4°C (Figure 9).

La concentration d'isoflurane et la fréquence ventilatoire étaient ajustées en fonction de la température centrale pour simuler la réponse et les besoins de l'organisme à l'hypothermie (respectivement, 1.5% et 15 cycles/min <30° C, 1% et 10 cycles /min < 25°C). Du Besilate de Cisatracurium à la dose 0,15 mg/kg était injecté (iv) pour induire et maintenir la curarisation. Quand l'arrêt cardiaque hypothermique était obtenu (défini par l'absence d'onde de pression artérielle), l'assistance circulatoire était stoppée et les animaux laissés en arrêt circulatoire non traité pendant 30 minutes (période ischémique).



Figure 9 : Photo d'un animal pendant la phase de refroidissement

3. Phase de réchauffement

Après 30 minutes d'ischémie totale, les animaux étaient réchauffés en fonction du protocole d'étude (voir protocole A et B). Quand la température centrale atteignait 28°C, un choc électrique externe à 200J était délivré toutes les 2 minutes jusqu'à l'obtention d'une RACS. Si nécessaire, après 3 chocs sans succès et après avoir atteint une température supérieure à 32°C, un bolus de 0,5 mg d'adrénaline toutes les 4 minutes ainsi qu'une injection de 150 mg d'amiodarone était réalisés jusqu'à ce qu'une RACS soit obtenue. La concentration d'isoflurane et la fréquence ventilatoire étaient ajustées sur la température centrale, inversement à la phase de refroidissement. Après l'obtention d'une RACS, la stratégie de réchauffement était maintenue jusqu'à la température de 35°C.

B. Mesures

1. Marqueurs de lésions pulmonaires

La perméabilité capillaro-alvéolaire aux macromolécules (FITC-Dextran70) a été mesurée par lavage bronchio-alvéolaire (LBA) à la fin des expérimentations. Cette méthode a été développée dans le laboratoire et a été décrite en détail et validée^{113, 114}. En résumé, nous avons injecté en intraveineux une macromolécule de dextran marqué à l'isothiocyanate de

fluorescéine (FITC-D70) (Sigma; St. Quentin Fallavier, France). Vingt-cinq minutes après l'injection, un LBA était réalisé avec 100 ml de solution saline à 0,9% et 5 gr d'albumine. Trente minutes après l'injection et 5 minutes après le LBA, nous avons mesuré les concentrations de FITC-D70 dans le sang et le liquide de LBA à l'aide d'un spectrophotomètre à fluorescence (NanoDrop ND-3300 by Labtech; Palaiseau, France). Le coefficient de transport du FITC-D70 K_{AB} (min^{-1}) (coefficient de perméabilité de la membrane capillaro-alvéolaire) du sang aux alvéoles était ensuite estimé par $K_{AB} = ([\text{FITC-D70}] \text{ dans le LBA} / [\text{FITC-D70}] \text{ dans le sang}) / 30$.

En complément, dans le protocole B, la clairance liquidienne alvéolaire distale (CLA) a été mesurée comme décrite précédemment.¹¹⁴ En résumé, un cathéter (PE 240 tubing; BD; Franklin Lakes, NJ) a été inséré par un port latéral de la sonde d'intubation et introduit dans le poumon jusqu'à l'obtention d'une légère résistance. Puis 150 ml de sérum salé réchauffé (36°C) contenant 5% d'albumine bovine ont été instillés à partir du cathéter dans l'espace alvéolaire distal du poumon. Après 5 min (T = 0) et 35 min (T=30), des échantillons ont été prélevés à partir du cathéter par aspiration douce. Le changement de concentration en protéines à T = 30 min a été utilisé pour déterminer le volume de liquide nettoyé dans les alvéoles en fonction de l'équation :

$$\text{CLA distale (\%/h)} = 2(1 - (\text{concentration T0} / \text{concentration T30}))$$

A la fin de l'expérimentation, un segment de poumon non lavé était excisé et congelé pour mesurer le rapport poids humide sur poids sec (wet-to-dry weight (W/D) ratio). Le ratio W/D était déterminé en mesurant le poids initial puis en mettant le morceau de poumon dans un four à 60°C pendant une semaine. Le poids sec était ensuite mesuré.¹¹⁵

2. Mesures hémodynamiques

Les mesures hémodynamiques (débit cardiaque, pression artérielle systémique et pulmonaire) étaient enregistrées après un arrêt d'au moins 2 minutes de la pompe d'ECLS (sauf spécifiquement précisé dans le protocole 2). Les résistances vasculaires pulmonaires (PVR) étaient calculées selon :

$$PVR = \frac{(\text{Pression artérielle pulmonaire moyenne} - \text{Pression pulmonaire moyenne de fin d'occlusion})}{\text{Débit cardiaque}}$$

3. Biomarqueurs

Un échantillon de 3 ml de sang artériel a été prélevé au début de l'expérimentation (Baseline) et à la fin. Un échantillon de LBA était également prélevé à la fin de l'expérimentation. Les échantillons sanguins et LBA ont été immédiatement centrifugés pendant 15 minutes à 2000 G à 4°C. Les surnageants ont ensuite été stockés à -80°C jusqu'à l'analyse. Les concentrations dans le sang des interleukines 6 (IL6) et tumor necrosis factor α (TNF α) ont été mesurées au début et à la fin des expérimentations en utilisant la technologie Biochip Array (Randox Laboratories Ltd, Antrim, United Kingdom). Dans le protocole B ont été mesurées également selon la même méthode les interleukines 1 (IL1) et 10 (IL10).

Les concentrations dans le sang et le LBA du receptor for advanced glycation end products (RAGE) ont été mesurées par dosage immuno-enzymatique (Clinisciences, France). RAGE est un récepteur de la superfamille des immunoglobulines de surface cellulaire. RAGE a été initialement découvert dans le tissu pulmonaire, où l'expression est la plus importante en condition normale et est spécifique de lésions de l'épithélium alvéolaire^{116, 117}.

Un marqueur de lésion neurologique la neuron specific enolase (NSE), a également été mesuré dans le protocole A au début et à la fin des expérimentations. Le dosage a été effectué avec une méthode d'électro-chemoluminescence automatique Elecsys (Roche Diagnostics, Germany).

C. Modalités expérimentales spécifiques à la première étude (Protocole A)

1. Phase de réchauffement

Après 30 minutes d'ischémie complète, un total de 24 animaux ont été randomisés en 4 stratégies différentes de réchauffement (n=6 par groupe) selon une table de randomisation préétablie dans un plan factoriel 2x2 : Groupe A, bas débit sanguin de 1,5 L/min et une température du circuit d'ECLS ajustée à 5°C au-dessus de la température centrale ; Groupe B, bas débit sanguin de 1,5 L/min et une température du circuit d'ECLS réglée à 38°C durant tout la phase de réchauffement ; Group C, débit normal à 3 L/min et une température du circuit d'ECLS ajustée à 5°C au-dessus de la température centrale; et

Groupe D, débit normal à 3 L/min et une température du circuit d'ECLS ajustée à 5°C au dessus de la température centrale.

Le réchauffement était poursuivi selon le groupe de randomisation jusqu'à 35°C. Selon le protocole général ([Phase de réchauffement](#)) après que la RACS ait été obtenue et que les animaux aient atteint une température de 35°C, l'ECLS était progressivement sevrée. Les animaux qui avaient un rythme post RACS stable mais étaient hypotendus (pression artérielle moyenne < 50 mmHg) recevaient des doses de 0,1–0,2 mg d'adrénaline intraveineux jusqu'à l'obtention d'une pression artérielle moyenne supérieure à 50 mmHg. Les critères finaux de mesures étaient enregistrés 30 minutes après avoir atteint 35°C.

Les points clés du protocole sont présentés en Figure 10.

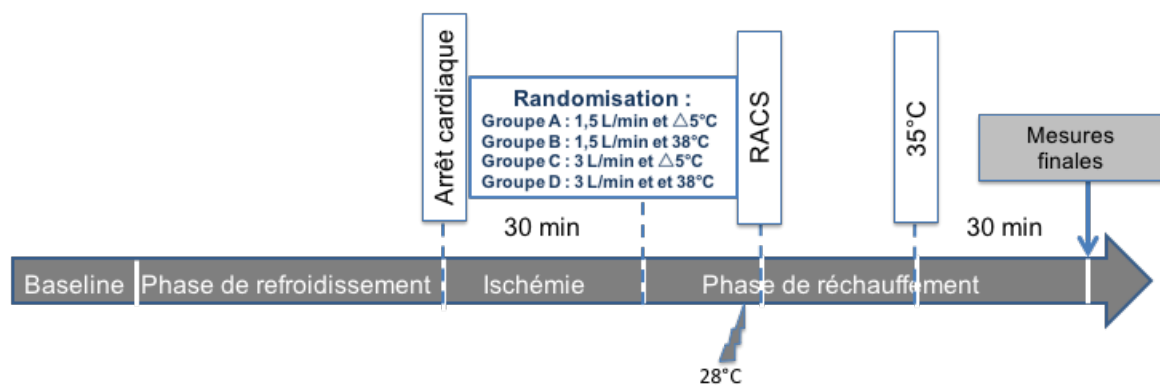


Figure 10 : Protocole de l'étude

RACS : Reprise d'activité circulatoire spontanée

2. Mesures spécifiques

Pour l'estimation de la pression capillaire pulmonaire (Pcap), nous avons utilisé un modèle développé par Baconnier et coll¹¹⁸. Ce modèle décrit la vascularisation pulmonaire comme un système à 3 compartiments (artériel, capillaire et veineux) séparé par 2 résistances principales (artériolaires et veinulaires). La Pcap a été estimée à partir de la courbe de chute de la pression pulmonaire artérielle suivant le gonflement du ballon d'occlusion du cathéter pulmonaire artériel. Une courbe double exponentielle suivant le profil de la courbe a été calculée. La Pcap était estimée par l'extrapolation au temps zéro du composant lent du profil d'occlusion artérielle. Les résistances vasculaires pulmonaires artériolaires et veinulaires (RVPa et RVPv) étaient ensuite déduites de l'évaluation de la Pcap (Figure 11).

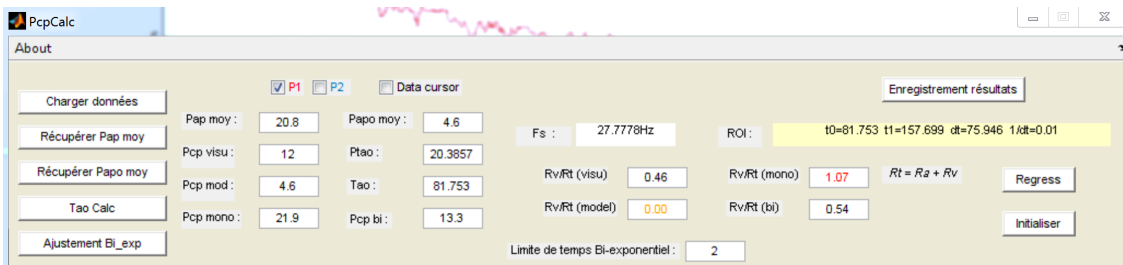
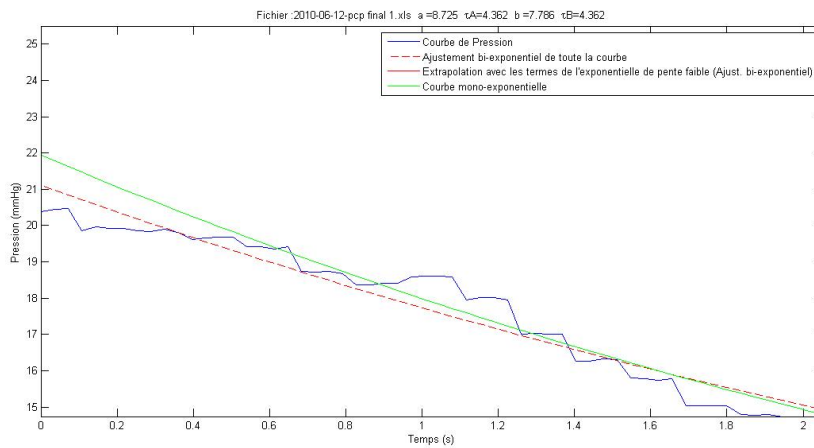
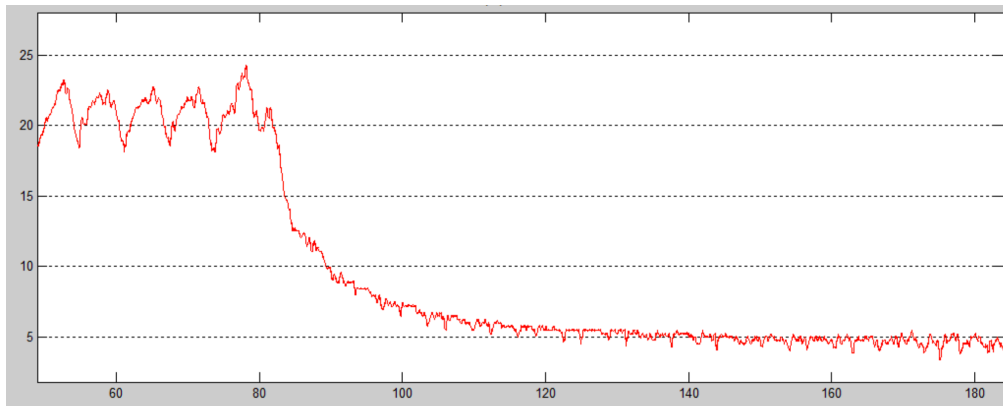


Figure 11 : Calcul de la pression capillaire pulmonaire à partir de la courbe de décroissance après occlusion de la pression artérielle pulmonaire

D. Modalités expérimentales spécifiques à la deuxième étude (Protocole B)

1. Protocole spécifique de l'étude

L'effet aspiratif au niveau de l'oreillette droite de l'ECLS rend difficile une mesure précise du débit cardiaque droit. Afin de permettre cette mesure, nous avons positionné le site d'injection du cathéter de Swan ganz de 5F dans le ventricule droit et le site de mesure dans l'artère pulmonaire comme décrit et validé précédemment par Grimbert et al ¹¹⁹. Les auteurs avaient montré que, sous ECLS, la mesure par thermodilution avec le site

d'injection positionné dans le ventricule était plus précise pour l'estimation du débit du cœur droit. Les facteurs suivants pouvaient potentiellement altérer la mesure : l'introduction non intentionnelle de la canule veineuse dans le ventricule droit, en cas d'insuffisance tricuspидienne et lors d'un débit d'ECLS bas avec une insuffisance ventriculaire droite sévère. Une moyenne d'au moins 3 mesures du débit cardiaque avec un agrément de moins de 10% était utilisée.

En complément, une échographie transthoracique a été effectuée afin d'estimer le débit cardiaque du ventricule droit avec une seconde méthode.

a) Phase de réchauffement

Après 30 minutes d'ischémie complète, 20 cochons ont été randomisés selon 2 stratégies différentes de réchauffement en terme de débit d'ECLS ($n=10$ par groupe) selon une table de randomisation préétablie : Groupe LF, bas débit d'ECLS à 1,5 l/min ; Groupe NF, débit normal d'ECLS à 3 l/min. Dans les 2 groupes, la température dans le circuit d'ECLS était ajustée avec un delta de 5°C par rapport à la température centrale.

Comme précédemment, le réchauffement était poursuivi selon le groupe de randomisation conformément au protocole général ([Phase de réchauffement](#)) jusqu'à ce que la RACS soit obtenue et que les animaux aient atteint une température de 35°C.

A 35°C, les mesures hémodynamiques finales étaient réalisées et le débit cardiaque était évalué sous différents débits d'ECLS : débit initial en fonction du groupe de randomisation (1.5 or 3 l/Min), 1 l/min et arrêté. Les points clés du protocole sont résumés dans la Figure 12.

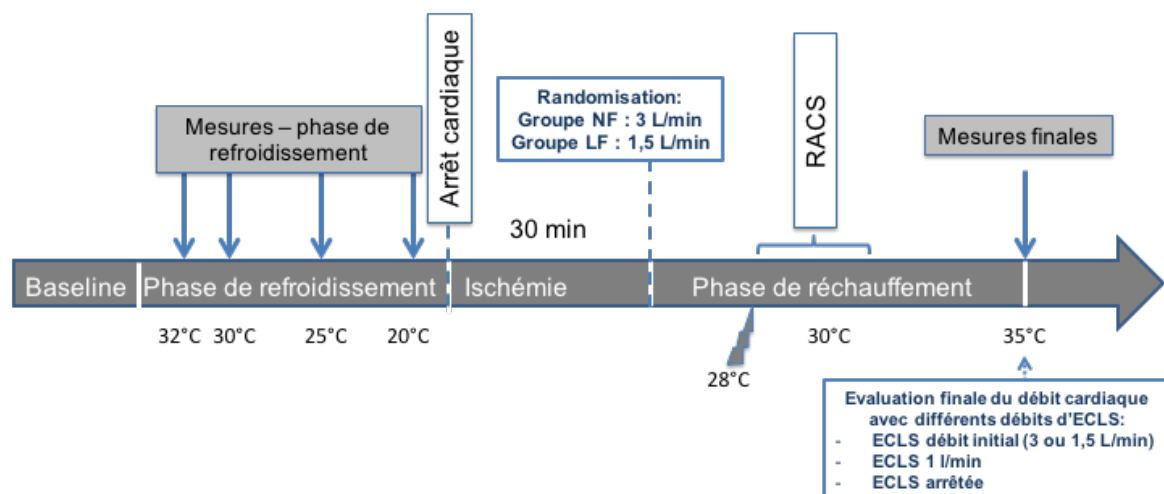


Figure 12 : Phases descriptive du protocole B

* Groupe LF, bas débit d'ECLS à 1,5 l/min; Groupe NF, débit normal d'ECLS à 3 l/min. ECLS : Extracorporeal life support ; RACS : reprise d'activité circulatoire spontanée

2. Mesures spécifiques

Mesures hémodynamiques

Pendant la phase de refroidissement toutes les mesures (débit cardiaque, pressions artérielles systémiques et pulmonaires...) ont été enregistrées après arrêt de la pompe d'ECLS pendant 2 minutes. Pendant la phase de réchauffement les mesures hémodynamiques ont été réalisées sous assistance circulatoire (absence d'activité circulatoire spontanée). A la fin du réchauffement, à 35°C, les mesures ont été effectuées au débit initial d'ECLS, à 1l/min de débit d'assistance et ECLS arrêté. Après chaque changement de débit d'ECLS les mesures étaient réalisées au bout de 2 minutes afin de permettre un temps suffisant de stabilisation.

Mesure échographique du débit cardiaque droit

Une échographie transthoracique a été réalisée sur 10 cochons (n=5 par groupe) au début de l'expérimentation, durant la phase de refroidissement à 30°C et durant la phase de réchauffement à 35°C avec différents débits d'ECLS (débit initial de réchauffement (1.5 or 3 l/min, 1 l/min et ECLS arrêtée). Le débit cardiaque a été calculé à partir du diamètre de l'artère pulmonaire et de l'intégrale temps vitesse obtenue à partir d'une vue parasternale (Figure 13).

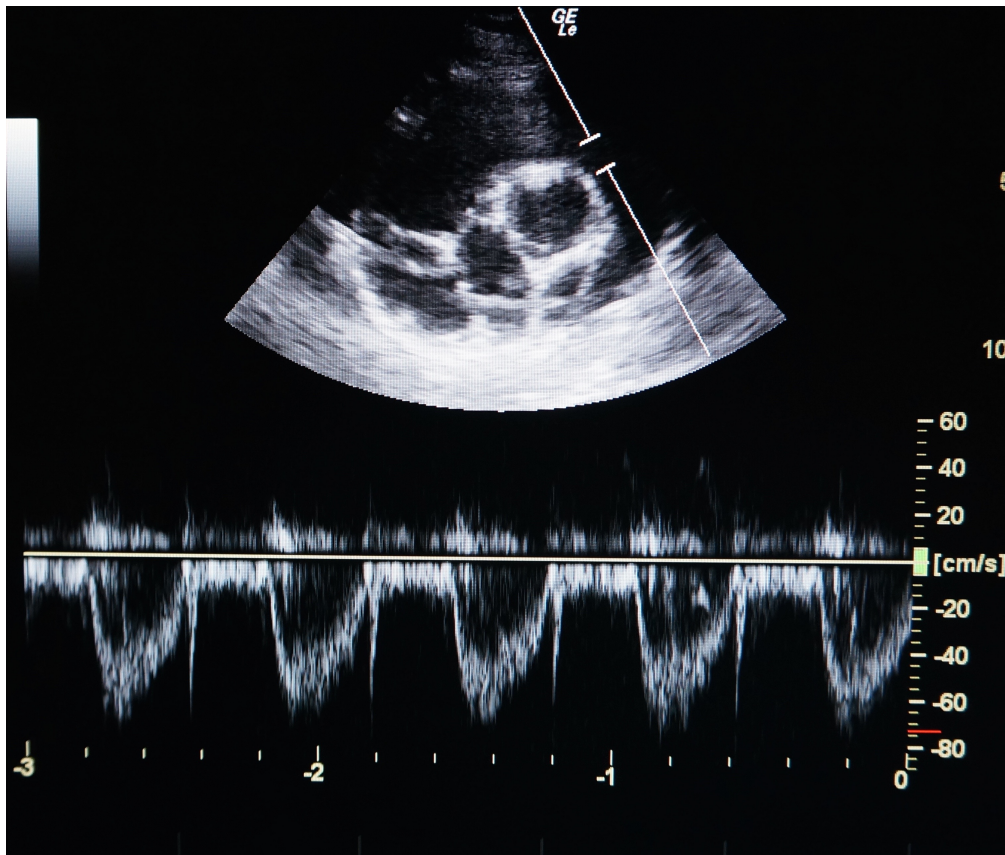


Figure 13 : Vue parasternale utilisée pour le calcul échographique du débit cardiaque droit

E. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous la forme moyenne \pm erreur standard de la moyenne (SEM). Les variables catégorielles ont été comparées par un test exact de Fisher. Un test de Student ou un test non paramétrique de Mann-whitney ou une analyse de variance (ANOVA) avec analyse post-hoc ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives entre les groupes. Dans le protocole A, une ANOVA à 2 facteurs a été utilisée pour comparer les résultats en fonction des méthodes de réchauffement. Pour comparer les résultats des biomarqueurs une ANOVA à 2 facteurs pour mesures répétées a été utilisée. Les p-value bilatérales ont été reportées. Les valeurs $p < 0.05$ ont été considérées comme significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS, version 22 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA).

F. Résultats

1. Résultats de la première étude (Protocole A)

Il n'y avait pas de différence significative au début de l'expérimentation entre les groupes (Table 7). Le délai entre le début du refroidissement et l'arrêt cardiaque hypothermique était de 136 ± 5 min et l'arrêt cardiaque survenait en moyenne à $21.2 \pm 0.4^\circ\text{C}$. Neuf animaux ont présenté une fibrillation ventriculaire, six une asystole et 11 un rythme sans pouls. Le taux de potassium ne différait pas entre les groupes au début du réchauffement (groupe A: 3.8 ± 0.2 , groupe B: 3.3 ± 0.1 , groupe C: 3.7 ± 0.1 et groupe D: 3.9 ± 0.4 mmol/L, $p = 0.37$).

Table 7 : Caractéristiques au début et à la fin de l'expérimentation en fonction des groupes

	Groupe A		Groupe B		Groupe C		Groupe D	
	Début	Fin	Début	Fin	Début	Fin	Début	Fin
T (°C)	35.4 ± 0.2	33.9 ± 0.6	35.4 ± 0.2	33.2 ± 0.8	35.4 ± 0.2	32.8 ± 0.4	35.4 ± 0.2	33.2 ± 1
PA, mmHg	74 ± 11	48 ± 7	71 ± 7	48 ± 7	71 ± 3	59 ± 6	77 ± 8	49 ± 5
Débit cardiaque (L/min)	4.7 ± 0.6	1.6 ± 0.4	3.5 ± 0.3	2.3 ± 0.7	4.1 ± 0.2	3.4 ± 0.7	5.2 ± 0.7	3.3 ± 0.8
PAP (mmHg)	20 ± 3	20 ± 1	16 ± 4	17 ± 3	23 ± 5	23 ± 3	21 ± 3	23 ± 3
Pcap (mmHg)	13 ± 1	16 ± 2	12 ± 2	13 ± 2	15 ± 2	18 ± 3	16 ± 2	16 ± 1
RVP (mmHg/L/min)	3.7 ± 0.6	14.9 ± 5.1	3.8 ± 1.6	9.8 ± 3.9	3.66 ± 0.6	6.7 ± 1.7	3.3 ± 0.8	8.3 ± 2.8
RVPa (mmHg/L/min)	2.2 ± 0.7	4.5 ± 0.8	1.7 ± 1	4.8 ± 1.9	1.3 ± 0.4	1.8 ± 0.4	1.5 ± 0.5	3.3 ± 0.9
RVPv (mmHg/L/min)	1.5 ± 0.3	10.4 ± 5.1	2.1 ± 0.7	5 ± 2.2	2.4 ± 0.5	4.9 ± 1.9	1.8 ± 0.5	5.1 ± 1.9
Ph	7.36 ± 0.02	7.25 ± 0.08	7.41 ± 0.03	7.25 ± 0.05	7.37 ± 0.02	7.22 ± 0.06	7.32 ± 0.05	7.17 ± 0.04
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	435 ± 72	220 ± 54	439 ± 23	375 ± 59	346 ± 58	250 ± 48	382 ± 78	232 ± 73
PaCO ₂ (mmHg)	56 ± 3	50 ± 6	49 ± 4	47 ± 5	53 ± 3	54 ± 7	59 ± 5	60 ± 7
Lactates, mmol/L	2.2 ± 0.5	5.3 ± 0.5	2.5 ± 0.4	5.3 ± 1.1	3.0 ± 0.4	3.8 ± 0.5	2.9 ± 0.6	3.6 ± 0.4
Vitesse de réchauffement (°C/min)		0.27 ± 0.06 ^{#, &}		0.56 ± 0.08 [*]		0.37 ± 0.05 ^{&}		0.76 ± 0.09 ^{*, §}
Wet/dry ratio		6.4 ± 0.3		6.2 ± 0.3		6.5 ± 0.5		6.5 ± 0.2
FITC-D70 coefficient KAB (.10 ⁻⁴ .min ⁻¹)		6.5 ± 1.1		6.5 ± 3.3		8.9 ± 0.9		6.7 ± 1.9

Groupes : A/ bas débit sanguin de 1,5 L/min et une température du circuit d'ECLS ajustée à 5°C au dessus de la température centrale; B/ bas débit sanguin de 1,5 L/min et une température du circuit d'ECLS réglée à 38°C durant toute la phase de réchauffement; C/ débit normal à 3 L/min et une température du circuit d'ECLS ajustée à 5°C au dessus de la température centrale; et D/ débit normal à 3 L/min et une température du circuit d'ECLS ajustée à 5°C au dessus de la température centrale. PaO₂/FiO₂, Pression artérielle en oxygène / Fraction inspirée en Oxygène; PA, pression artérielle; PAP, pression artérielle pulmonaire; Pcap, pression capillaire; RVP, résistance vasculaire pulmonaire; a, artérielle; v, veineuse. La vitesse de réchauffement a été calculée entre le début du réchauffement jusqu'à la RACS. (*) $p < 0.05$ comparé au Groupe A; (#) $p < 0.05$ comparé au Groupe B; (§) $p < 0.05$ comparé au Groupe C; (&) $p < 0.05$ comparé au Groupe D.

Les résultats sont présentés comme moyenne ± SEM.

a) Température, échanges gazeux et hémodynamique

La Figure 14 représente les variations de température en fonction du groupe d'étude. Après le début de la phase de réchauffement, le délai pour atteindre 28°C était de 8 ± 2 , 10 ± 3 , 19 ± 3 et 29 ± 5 minutes dans les groupes avec débit normal et 38°C, bas débit et 38°C, débit normal et température ajustée ($\Delta < 5^\circ\text{C}$), et bas débit et température ajustée ($< 5^\circ\text{C}$), respectivement ($p < 0.001$).

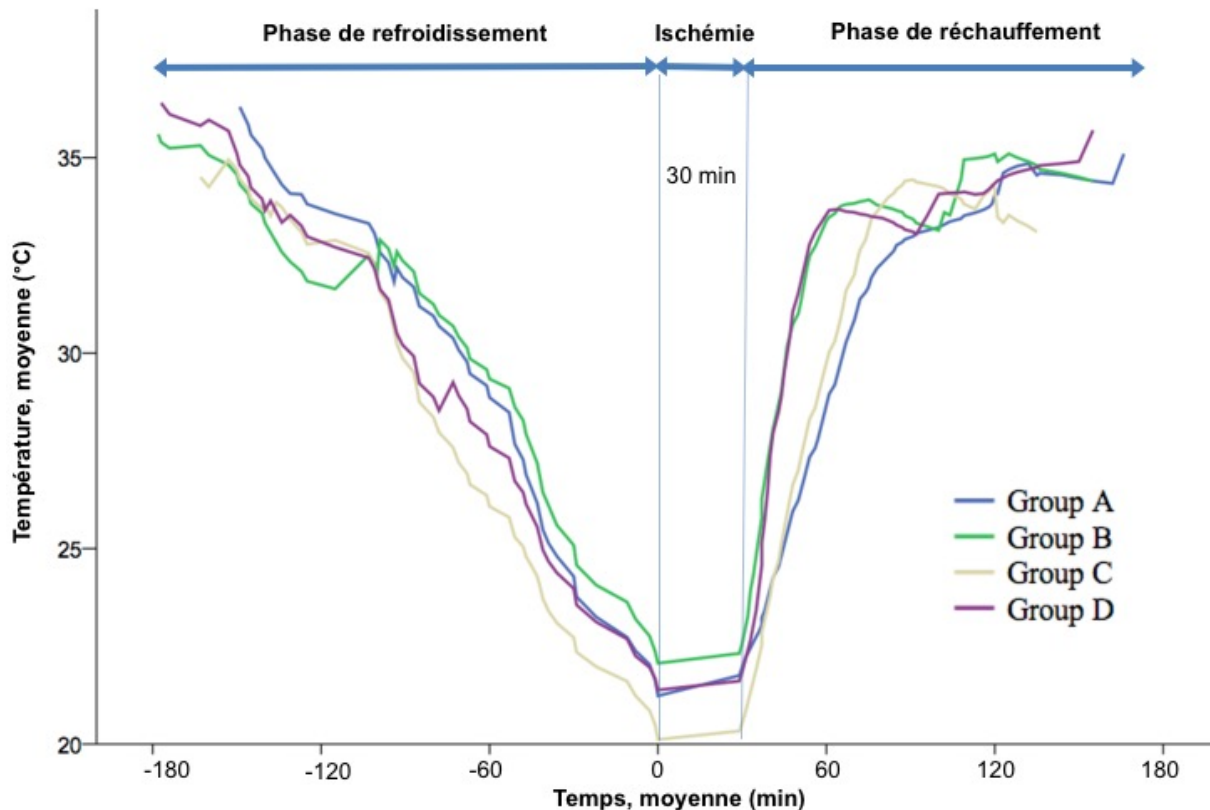


Figure 14 : Température durant l'étude en fonction du groupe de réchauffement

Groupe A, bas débit sanguin de 1,5 L/min et une température du circuit d'ECLS ajustée à 5°C au dessus de la température centrale ; Groupe B, bas débit sanguin de 1,5 L/min et une température du circuit d'ECLS réglée à 38°C durant toute la phase de réchauffement; Groupe C, débit normal à 3 L/min et une température du circuit d'ECLS ajustée à 5°C au dessus de la température centrale ; et Groupe D, débit normal à 3 L/min et une température du circuit d'ECLS ajustée à 5°C au dessus de la température centrale.

Les vitesses de réchauffement et les paramètres respiratoires à la fin de l'expérimentation en fonction de la stratégie de réchauffement sont présentés dans les Table 7 et Table 8.

Les pressions artérielles systémiques et pulmonaires durant la phase de réchauffement étaient plus élevées dans les groupes avec 3L/min vs. 1,5 l/min à 25°C: 51 ± 10 mmHg vs.

37 ± 16 mmHg ($p=0.02$) et 10.1 ± 3.6 mmHg vs. 6.6 ± 3.8 mmHg, respectivement ($p=0.07$).

Le nombre moyen de défibrillations externes nécessaires (3.6 ± 0.6) et la dose d'adrénaline injectée (0.6 ± 0.4 mg) pour obtenir une RACS ne différaient pas entre les groupes.

Table 8 : ANOVA à 2 facteurs des résultats en fonction du débit de l'ECLS et du delta de température

	Débit		<i>p</i>	Température à la sortie de l'ECLS		
	1.5 L/min	3 L/min		$\theta < 5^{\circ}\text{C}$	38°C	<i>p</i>
RACS T (°C)	31.4±0.6	32.5±0.7	0.28	31.2±0.6	32.9±0.6	0.09
Débit cardiaque (L/min)	1.96±0.4	3.34±0.5	0.05	2.5±0.5	2.8±0.5	0.74
Volume perfusé (L)	2.1±0.1	3.1±0.3	0.03	2.6±0.2	2.6±0.3	0.92
pH	7.25±0.04	7.20±0.04	0.39	7.24±0.05	7.21±0.03	0.62
PaO₂/FiO₂ (mmHg)	298±45	241±42	0.35	235±35	304±50	0.26
PCO₂	48±4	57±5	0.14	52±4	53±3	0.77
PA, mmHg	48±5	54±4	0.35	53±5	48±4	0.39
PAP (mmHg)	18±2	23±2	0.11	21±2	20±2	0.67
Pcap (mmHg)	15±1	17±2	0.29	17±2	14±1	0.22
RVP (mmHg/L/min)	12.6±3.2	7.5±1.6	0.19	10.8±2.8	9±2.2	0.62
RVPa (mmHg/L/min)	4.7±0.9	2.5±0.5	0.05	3.2±0.6	4±1	0.40
RVPv (mmHg/L/min)	7.9±2.9	5±1.2	0.41	7.7±2.7	5±1.4	0.41
Coefficient K_{AB} du FITC-D70 (*10⁻⁴.min⁻¹)	6.5±1.6	7.8±1.1	0.53	7.7±0.8	6.6±1.8	0.59
Rapport poids humide/sec	6.3±0.2	6.5±0.3	0.65	6.5±0.3	6.3±0.2	0.73

PaO₂/FiO₂, Pression artérielle en oxygène / Fraction inspirée en Oxygène; PA, pression artérielle; PAP, pression artérielle pulmonaire ; Pcap, pression capillaire ; RVP, résistance vasculaire pulmonaire ; a, artérielle ; v, veineuse. Les résultats sont présentés comme moyenne ± SEM.

b) Coefficient de transport de FITC-D70 K_{AB} et rapport poids humide / poids sec

Le coefficient de perméabilité de la membrane capillaro-alvéolaire et le rapport poids humide / poids sec ne différaient pas en fonction des groupes (Table 7).

c) Biomarqueurs

Les concentrations d'IL6, TNF α , RAGE et NSE au début et à la fin des expérimentations sont présentées dans la Table 9. Les concentrations augmentaient significativement entre le début et la fin. La variation de RAGE était inférieure dans les groupes avec un delta de température contrôlée < 5°C comparée à ceux avec 38°C de température à la sortie de l'ECLS (Table 9).

Table 9 : ANOVA factorielle des biomarqueurs en fonction du débit et de la température de l'ECLS

	Tous (n=24)	Débit		p	Température		p
		1.5 L/min	3 L/min		$\theta < 5^\circ\text{C}$	38°C	
IL-6 (ng/mL)							
- Début	5.8 ± 0.9	7.8 ± 1.3	3.9 ± 1.0	0.56	5.8 ± 1.1	5.8 ± 1.4	0.61
- Fin	12 ± 0.9	13.3 ± 1.2	10.7 ± 1.2		12.5 ± 1.4	11.4 ± 1.2	
TNFα (ng/mL)							
- Début	1.8 ± 0.6	1.3 ± 0.8	2.3 ± 0.9	0.53	1.6 ± 0.8	2.1 ± 0.8	0.33
- Fin	5.6 ± 1.1	4.5 ± 1.2	6.7 ± 1.8		6.3 ± 1.8	4.9 ± 1.3	
NSE (ng/mL)							
- Début	34.0 ± 1.8	32.5 ± 3.0	35.6 ± 2.0	0.74	33.0 ± 2.6	35.1 ± 2.5	0.85
- Fin	41.2 ± 2.3	40.4 ± 4.0	42.1 ± 2.3		40.6 ± 3.1	41.9 ± 3.4	
RAGE (ng/mL)							
- Début	4.4 ± 0.7	4.5 ± 1.2	4.3 ± 0.9	0.46	4.4 ± 1.2	4.4 ± 0.9	0.047
- Fin	6.5 ± 0.9	6.1 ± 1.3	6.9 ± 1.2		5.1 ± 0.9	7.9 ± 1.4	
LBA RAGE (ng/mL)	10.7 ± 0.8	9.3 ± 0.8	12.1 ± 1.3	0.10	10.7 ± 1.1	10.8 ± 1.2	0.96

IL, interleukine ; TNF, tumor necrosis factor ; RAGE, receptor of advanced glycation end-products ; NSE, neuron specific enolase ; LBA, Lavage bronchio-alvéolaire. Les résultats sont présentés comme moyenne \pm SEM. Les valeurs de p ont été calculées par ANOVA à 2 facteurs pour mesures répétées sauf pour le calcul du RAGE dans le LBA (ANOVA à 2 facteurs seulement).

2. Résultats de la deuxième étude (Protocole B)

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes au début de l'expérimentation. (Table 10).

a) Phase de refroidissement

Durant la phase de refroidissement le débit cardiaque, la fréquence cardiaque et la pression artérielle ont diminué de façon continue ($p < 0.001$ de tendance linéaire) - Figure 15. La fréquence cardiaque et la pression artérielle systémique étaient de $96 \pm 8\%$ et $117 \pm 16\%$ de la valeur initiale à 32° , $68 \pm 4\%$ et 69 ± 8 à 30° , $54 \pm 4\%$ et 59 ± 7 à 25°C et finalement $27 \pm 7\%$ et 24 ± 4 à 20°C , respectivement ($p < 0.001$ de tendance linéaire). La pression artérielle pulmonaire avait tendance à augmenter à 32°C comparée à la valeur

initiale (20.2 ± 1.7 mmHg vs. 29.1 ± 5.6 mmHg, $p=0.09$), puis diminuait avec la température centrale (21.7 ± 1.9 mmHg, 17.4 ± 1.5 mmHg et 13.5 ± 2.4 mmHg à 30, 25 and 20°C respectivement, $p<0.001$ de tendance linéaire) - Figure 16. Les RVP augmentaient au début du refroidissement et restaient supérieures aux valeurs initiales (262 ± 37 , 475 ± 72 et 481 ± 86 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ au début, 30 et 25°C respectivement, $p=0.008$) ; il n'y avait pas de différence entre les groupes ($p=0.34$).

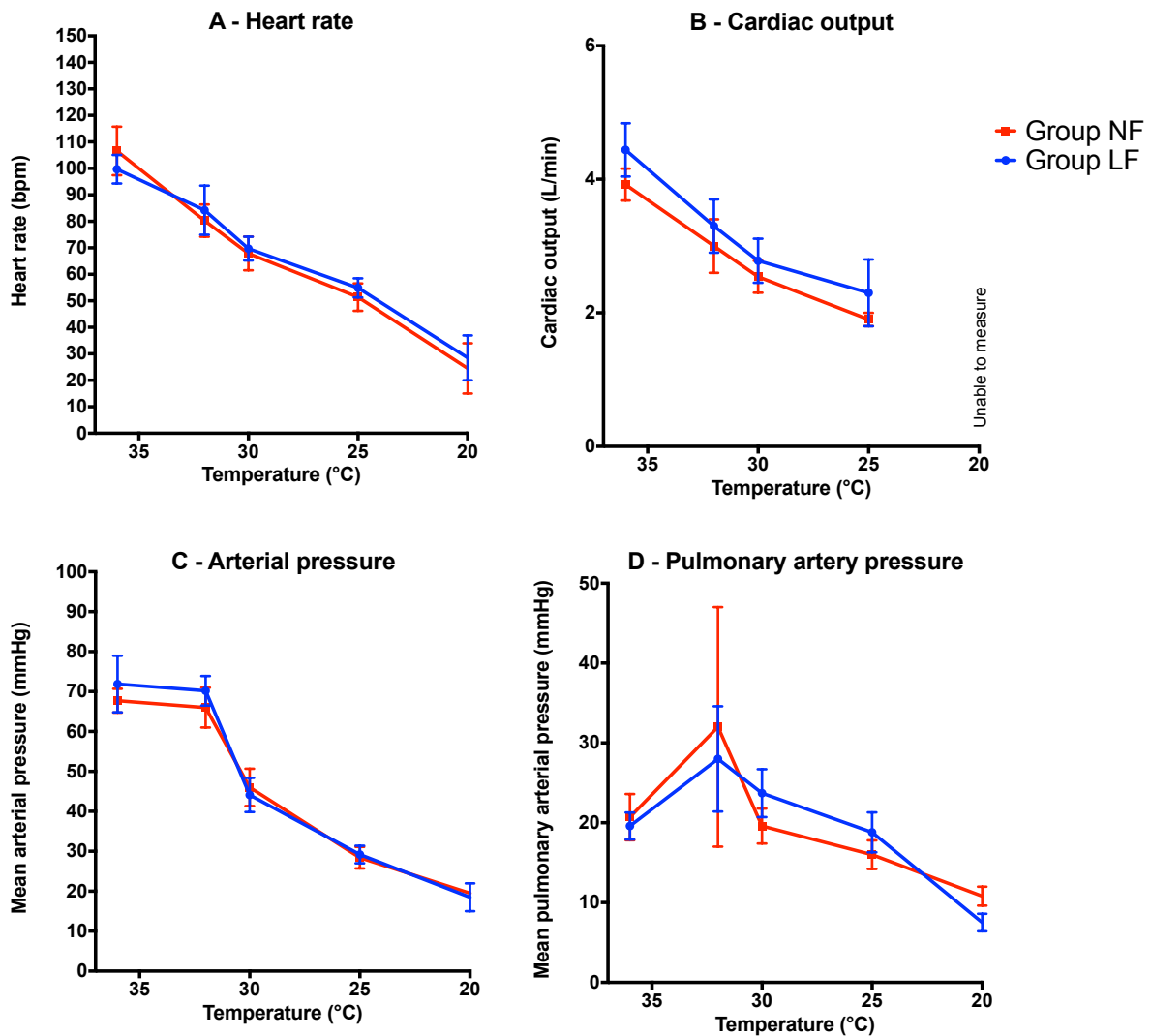


Figure 15 : Paramètres hémodynamiques durant la phase de refroidissement pour les 2 groupes avec une méthode de refroidissement identique

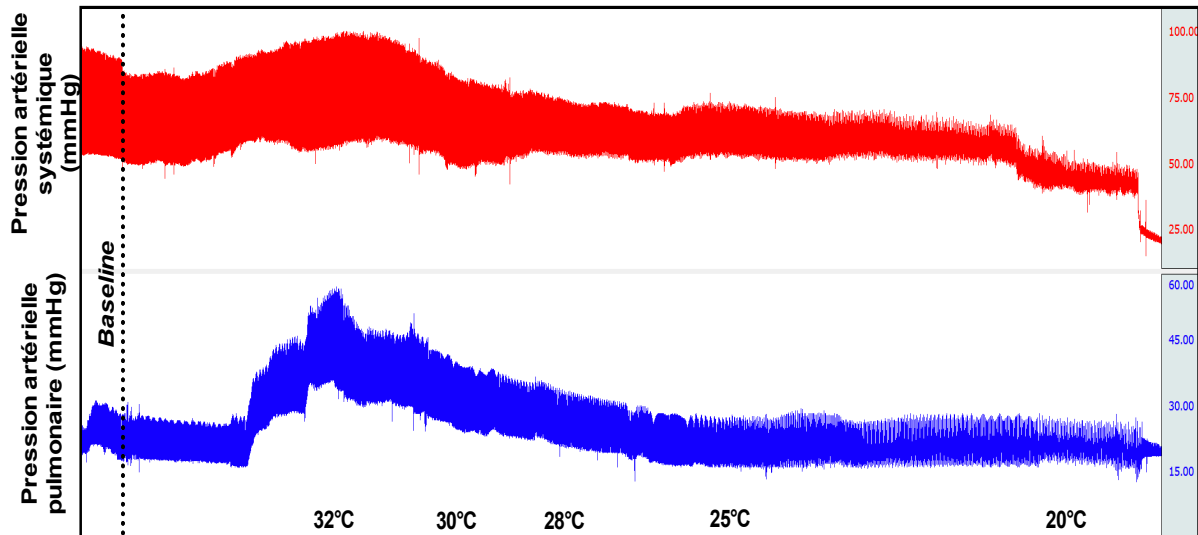


Figure 16 : Exemple d'enregistrement représentatif des pressions artérielles systémiques et pulmonaires pendant la phase de refroidissement

L'arrêt cardiaque survenait à 19.4 ± 0.6 °C, il n'y avait pas de différence entre les groupes ($p=0.93$). Six animaux développèrent une fibrillation ventriculaire, 11 une asystole et 3 animaux un rythme sans pouls.

A la fin des 30 minutes d'arrêt cardiaque non traité tous les animaux étaient en asystole.

Table 10 : Paramètres hémodynamiques et respiratoires pendant les phases de refroidissement et réchauffement par ECLS

		Phase de refroidissement					Phase de réchauffement par ECLS			
		Début	32	30	25	20	20	25	30	35
Groupe LF	FC	100 ± 5	84 ± 9	70 ± 5	55 ± 4	29 ± 9			88 ± 15	124 ± 6
	PA	72 ± 7	70 ± 4	44 ± 4	29 ± 2	19 ± 4	27 ± 3*	35 ± 3*	70 ± 9	63 ± 8
	PAP	20 ± 2	28 ± 7	24 ± 3	19 ± 3	13 ± 2	8 ± 1	11 ± 2	19 ± 3	33 ± 3
	RVP	234 ± 50		487 ± 132	515 ± 139				800 ± 419	951 ± 229
	EtCO2	42 ± 4	27 ± 1	29 ± 1.3	24 ± 2	23 ± 1	11 ± 2	5 ± 1	16 ± 3	33 ± 3
	Débit cardiaque	4.4 ± .4	3.3 ± .4	2.8 ± .3	2.3 ± .5				1.4 ± .3	2.7 ± .5
	ph	7.40 ± .02	7.43 ± .02	7.39 ± .03	7.35 ± .04	7.28 ± .06	7.28 ± .04	7.36 ± .06	7.35 ± .05	7.38 ± .04
	PO2/FiO2	449 ± 40	598 ± 69	547 ± 68	549 ± 74	523 ± 191	386 ± 78	934 ± 145	480 ± 118	398 ± 123
	PCO2	51 ± 3	40 ± 2	46 ± 3	49 ± 5	56 ± 10	54 ± 6	47 ± 6	43 ± 5	37 ± 3
	lactatémie	2.09 ± .21					7.66 ± 1.55			5.44 ± .54*
kaliémie	3.87 ± .15					3.97 ± .13			3.77 ± .17	
Groupe NF	FC	107 ± 9	80 ± 6	68 ± 6	51 ± 5	25 ± 10			91 ± 9	138 ± 9
	PA	68 ± 3	66 ± 5	46 ± 5	28 ± 3	20 ± 1	41 ± 3*	48 ± 3*	64 ± 6	74 ± 7
	PAP	21 ± 3	32 ± 15	20 ± 2	16 ± 2	15 ± 6	11 ± 1	12 ± 1	18 ± 3	29 ± 3
	RVP	287 ± 55		461 ± 54	453 ± 121				480 ± 208	499 ± 93
	EtCO2	42 ± 4	25 ± 4	26 ± 2	22 ± 2	19 ± 3	11 ± 2	7 ± 2	12 ± 3	30 ± 4
	Débit cardiaque	4.4 ± .4	3.0 ± .4	2.5 ± .2	1.9 ± .1				1.7 ± .6	3.9 ± .5
	ph	7.40 ± .02	7.45 ± .14	7.41 ± .04	7.38 ± .03	7.34 ± .01	7.33 ± .03	7.27 ± .03	7.37 ± .03	7.39 ± .03
	PO2/FiO2	433 ± 52	514 ± 164	574 ± 51	684 ± 85	369 ± 45	344 ± 35	783 ± 158	755 ± 103	382 ± 59
	PCO2	49 ± 3	43 ± 16	43 ± 4	46 ± 3	48 ± 3	52 ± 5	51 ± 3	38 ± 3	33 ± 3
	lactatémie	2.27 ± .20					5.30 ± .86			3.91 ± .50*
kaliémie	3.96 ± .08					3.99 ± .16			3.76 ± .17	

PaO₂, Pression artérielle en oxygène ; FiO₂, Fraction inspirée en oxygène ; PA, pression artérielle ; PAP, pression artérielle pulmonaire ; RVP, résistances vasculaires pulmonaire. Les résultats sont présentés comme moyenne ± SEM. Les pressions sont exprimées en mmHg, les résistances en dyn·s·cm⁻⁵, lactatémie et kaliémie en mmol/l. Toutes les mesures du débit cardiaque droit ont été effectuées avec le débit d'ECLS arrêté depuis au moins 2 minutes. * $p < 0.05$ par rapport à l'autre groupe.

b) Phase de réchauffement

Après le début du réchauffement, le délai pour atteindre 30°C était de 43 ± 5 min vs. 35 ± 3 min ($p=0.19$) et le délai pour atteindre 35°C était de 105 ± 18 min et 74 ± 8 min ($p = 0.14$) dans le groupe LF et NF respectivement.

Les paramètres hémodynamiques et respiratoires pendant la phase de réchauffement sont présentés dans la Table 10. Les pressions artérielles systémiques et pulmonaires augmentaient de façon continue pendant la phase de réchauffement avec l'augmentation de température ($p < 0.001$ de tendance linéaire pour les 2 groupes). La pression artérielle moyenne était plus élevée dans le groupe NF par rapport au groupe LF à 20 et 25°C ($p=0.003$ et 0.05 , respectivement).

Le nombre moyen de défibrillations nécessaires (3.1 ± 0.7 vs. 2.9 ± 0.6) et la dose d'adrénaline intraveineuse injectée (0.2 ± 0.08 mg dans les 2 groupes) pour obtenir une RACS ne différaient pas entre les 2 groupes ($p=0.82$ et $p=0.72$, respectivement). La RACS survenait en moyenne à 30.5 ± 0.5 °C dans le groupe LF vs. 30.6 ± 0.7 °C dans le groupe NF ($p=0.84$).

En fin de réchauffement, le débit cardiaque avait tendance à être plus élevé dans le groupe NF vs. Groupe LF à 35°C, $3.9 \pm .5$ vs. 2.7 ± 0.5 l/min ($p=0.06$). La lactatémie à la fin du réchauffement était plus élevée dans le LF vs. Groupe NF ($p=0.04$).

c) Impact de l'ECLS sur l'hémodynamique et les mesures échocardiographiques

A la fin du réchauffement à 35°C, les paramètres hémodynamiques et respiratoires avec la pompe d'ECLS au débit de randomisation, à 1 l/min ou stoppé sont présentés dans la Table 11.

Le débit cardiaque était inversement proportionnel au débit d'ECLS.

Table 11 : Paramètres hémodynamiques et respiratoires en fin de réchauffement avec différents débits d'ECLS

		35°C ECLS 3 l/min	35°C ECLS 1.5/min	35°C ECLS 1l/min	35°C sans ECLS
Groupe LF	FC		121 ± 3	117 ± 4	124 ± 6
	PA		64 ± 3*	69 ± 4	63 ± 8
	PAP		31 ± 6	35 ± 4	33 ± 3
	RVP		612 ± 65	1268 ± 648	922 ± 411
	EtCO ₂		27 ± 7	31 ± 5	33 ± 3
	DC droit		2.3 ± .8	2.5 ± .6	3.3 ± .8
	DC écho-doppler droit		3.0 ± 1.1	2.6 ± .7	3.7 ± .8
Groupe NF	FC	119 ± 9		128 ± 11	138 ± 9
	PA	91 ± 6*		80 ± 8	73 ± 7
	PAP	26 ± 4		31 ± 3	29 ± 3
	RVP	481 ± 74		538 ± 69	456 ± 61
	EtCO ₂	27 ± 3		33 ± 3	30 ± 4
	DC droit	2.8 ± .8		3.2 ± .6	4.4 ± .5
	DC écho-doppler droit	3.5 ± 1.0		3.4 ± 1.0	4.6 ± 1.0

FC, fréquence cardiaque ; PA, pression artérielle ; PAP, pression artérielle pulmonaire ; RVP, résistances vasculaires pulmonaires ; DC, débit cardiaque. Les résultats sont présentés comme moyenne ± SEM, les résultats sont présentés pour les 10 animaux avec mesure du débit cardiaque droit par écho-doppler. Les pressions sont exprimées en mmHg, les débit en l/min et les résistances en $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$. * $p < 0.05$ par rapport à l'autre groupe.

Globalement, entre les débits d'ECLS il existait une différence significative au niveau de la fréquence cardiaque ($p=0.04$), de la PAP ($p=0.04$), de l'EtCO₂ ($p=0.01$ pour tendance linéaire) et du débit cardiaque ($p=0.001$ pour tendance linéaire) et du débit cardiaque mesuré par échographie ($p=0.01$ pour tendance linéaire).

Comparé à la mesure par thermodilution, le débit cardiaque par échodoppler avait un biais de - 0,04 L/min (limite d'agrément de ± 1.1) - Figure 17. En comparant les mesures uniquement lorsque la pompe d'ECLS était fonctionnelle, à la fin du réchauffement le biais était de - 0.02 L/min (limite d'agrément ± 1.1 L/min). Le coefficient de corrélation était de $r=0,74$ ($p < 0,001$) pour l'ensemble des mesures (Figure 18) et de $r=0,72$ ($p=0,001$) en analysant uniquement les valeurs avec ECLS fonctionnelle à la fin du réchauffement.

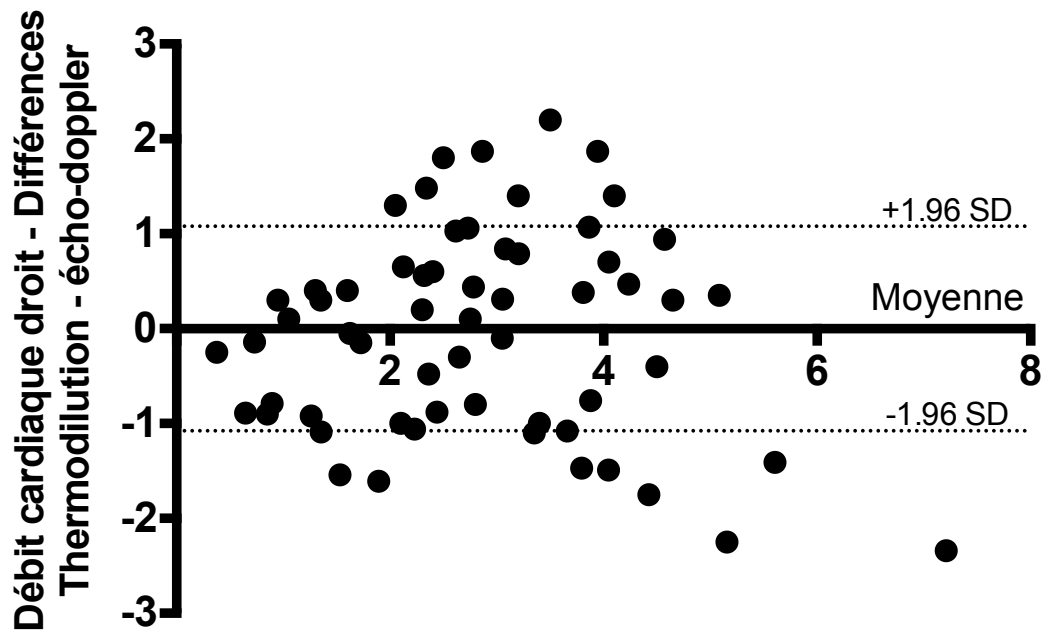


Figure 17 : Graphique de Bland et Altman - Différence vs. moyenne du débit cardiaque droit mesuré par thermodilution par rapport au débit cardiaque mesuré par écho-doppler (L/min)

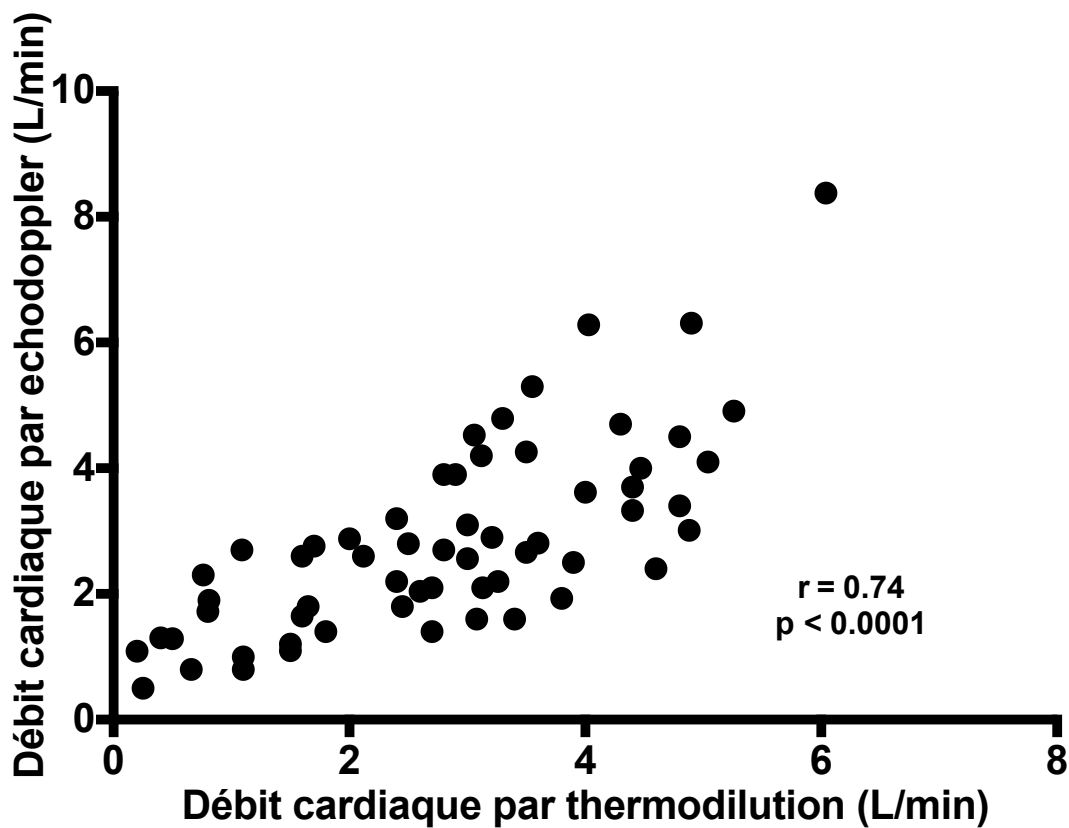


Figure 18 : Corrélation entre le débit cardiaque droit mesuré par thermodilution et par échodoppler

r , coefficient de corrélation de pearson

d) Coefficient de transport K_{AB} pour le FITC-D70, rapport poids humide / poids sec et clairance liquidienne alvéolaire

Le coefficient de perméabilité de la membrane capillaro-alvéolaire aux macromolécules était élevé dans les 2 groupes 4.6 ± 1.1 vs. 5.5 ± 1.4 ($\cdot 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1}$, $p = 0.63$). La clairance alvéolaire distale était abaissée de façon similaire 7.7 ± 0.3 et 6.4 ± 0.01 % par heure dans les deux groupes ($p=0.74$). Le ratio poids humide sur poids sec n'était pas différent entre les groupes : 6.6 ± 0.1 pour le groupe LF et 6.4 ± 0.3 pour le groupe NF ($p= 0.51$).

e) Biomarqueurs

Les concentrations sériques d'IL1, IL6, TNF α et RAGE au début et à la fin de l'expérimentation, sont présentées en Figure 19. Tous les biomarqueurs augmentaient de façon significative entre le début et la fin de l'expérience. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes (Figure 19).

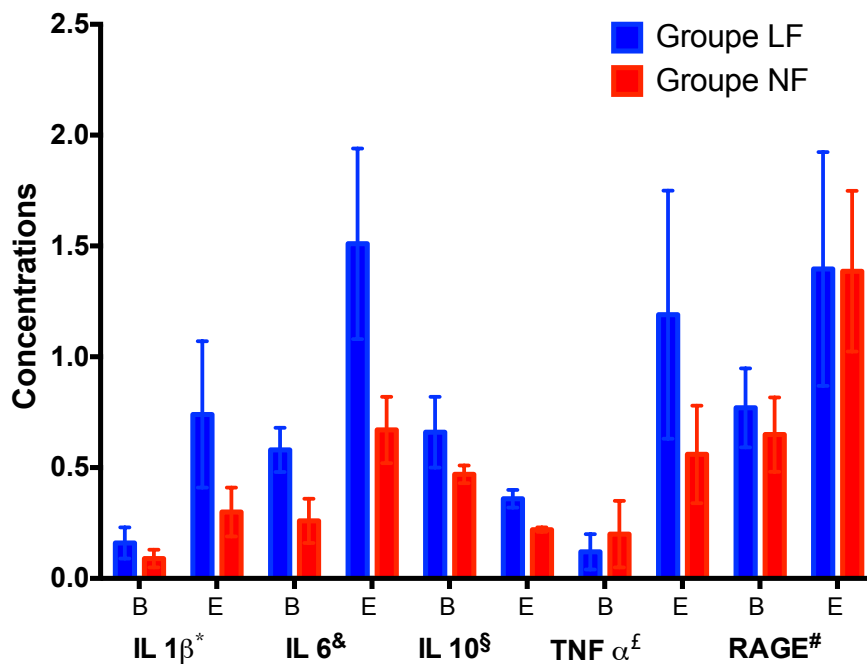


Figure 19 : Concentrations en ng/ml des biomarqueurs entre le début et la fin des expérimentations

* Les concentrations d'IL1 augmentaient de façon significative entre la début et la fin de l'expérimentation ($p = 0.03$), il n'y avait pas de différence entre les groupes ($p=0.30$). & Les concentrations d'IL6 augmentaient de façon significative entre la début et la fin de l'expérimentation ($p = 0.01$), il n'y avait pas de différence entre les groupes ($p=0.29$). § Les concentrations d'IL10 diminuaient de façon significative entre le début et la fin de l'expérimentation ($p = 0.02$), il n'y avait pas de différence entre les groupes ($p=0.30$). £ Les concentrations de TNF α augmentaient de façon significative entre la début et la fin de l'expérimentation ($p = 0.03$), il n'y avait pas de différence entre les groupes ($p=0.27$). # Les concentrations de RAGE augmentaient de façon significative entre la début et la fin de l'expérimentation ($p = 0.008$), il n'y avait pas de différence entre les groupes ($p=0.70$).

G. Discussion

Nous avons développé un nouveau modèle expérimental d'arrêt cardiaque en hypothermie profonde et avons comparé différentes stratégies de réchauffement en terme de débit et de température d'ECLS. La stratégie associant un débit normal d'ECLS et un delta de température inférieure à 5°C entre l'ECLS et la température centrale semble être la meilleure combinaison pour le débit cardiaque, les résistances vasculaires pulmonaires et les marqueurs de lésions pulmonaires. L'utilisation d'un débit d'assistance circulatoire réduit pendant la phase de réchauffement n'atténuait pas les lésions pulmonaires et avait tendance à majorer la dysfonction myocardique après réchauffement. De plus, en fin de réchauffement, l'ECLS à débit normal ne majorait pas les résistances vasculaires pulmonaires par rapport au groupe avec un débit d'ECLS réduit.

1. Modèle expérimental

Alors que des modèles animaux ont été développés pour étudier l'hypothermie profonde et l'assistance circulatoire dans le contexte de la chirurgie cardiaque,¹²⁰⁻¹²² il s'agit, à notre connaissance du 1^{er} modèle animal reproductible d'arrêt cardiaque avec hypothermie accidentelle profonde traité par ECLS de réchauffement. L'ECLS est actuellement la méthode recommandée pour le traitement des patients victimes d'hypothermie accidentelle avec instabilité hémodynamique ou arrêt cardiaque. Cependant, il existe peu de données physiopathologiques et un modèle expérimental pourrait aider à mieux comprendre les effets de cette stratégie de réchauffement.^{3,10}

Durant le refroidissement, le rythme cardiaque, la pression artérielle et le débit cardiaque diminuaient de façon continue avec la température, de façon similaire aux études historiques.^{5, 123, 124} En revanche, la pression artérielle pulmonaire augmentait à la phase initiale et les RVP se maintenaient à un niveau plus élevé que leur valeur initiale. Cette augmentation de la pression artérielle pulmonaire pourrait être due à la très basse température (4°C) à laquelle était refroidi le sang dans le circuit d'ECLS avant d'être réinjecté dans l'organisme *via* la canule fémorale. Le débit d'ECLS utilisé pour refroidir l'animal, bien que très faible (7 ml/kg/min ; soit un débit de pompe d'environ 0,3 L/min) générait néanmoins dans la vascularisation un "bolus froid continu" dont l'effet pourrait être rapproché de la perfusion de soluté froid utilisée dans l'hypothermie thérapeutique. Dans l'hypothermie thérapeutique cette perfusion de sérum froid à 4°C est incriminée dans

l'augmentation de la fréquence des œdèmes pulmonaires. Ceci a été décrit notamment lors d'études sur le refroidissement préhospitalier.¹²⁵⁻¹²⁸

De façon surprenante, malgré l'effet protecteur de l'hypothermie profonde, les animaux dans notre étude présentaient des atteintes cardiaques et pulmonaires sévères. Tous les animaux présentaient une asystole comme rythme cardiaque à la fin de la période ischémique, avant la mise en route de l'ECLS. Ce modèle semble plus correspondre à des patients victimes d'arrêt cardiaque sans témoin que des patients victimes de rescue collapse, situation plus souvent associée à un meilleur devenir.^{3, 4, 44, 129}

2. Dysfonction cardio-pulmonaire

A l'opposé des modèles de poumons *ex vivo* où l'utilisation d'un débit de pompe de perfusion réduit dans l'artère pulmonaire était associée à une diminution de l'œdème pulmonaire,^{109, 111} la réduction du débit d'ECLS dans notre modèle n'était pas associée à une diminution des lésions pulmonaires. Dans un modèle porcin de poumon *ex vivo*, la perfusion avec seulement 40% du débit cardiaque théorique permettait le maintien fonctionnel des poumons pendant 12 heures et de bons résultats après transplantation.¹³⁰ L'augmentation de la perméabilité liée aux lésions d'ischémie/reperfusion, favorise la fuite liquidienne et est majorée par les moindres variations de pression capillaire. Dans les modèles *ex vivo*, une augmentation de la pression de perfusion induit une augmentation de la pression artérielle pulmonaire et de la pression capillaire.^{111, 130} Cette augmentation favorise la revascularisation des capillaires qui ont été « dérecrutés » par un mécanisme protecteur de vasoconstriction lié à l'hypoxie ainsi que par l'hypothermie. Ces capillaires sont souvent lésés et partiellement obstrués par des cellules apoptotiques et des microthrombi.¹³¹ Il a été montré dans un modèle de poumon isolé chez l'homme que le réchauffement après hypothermie profonde entraînait une vasoconstriction artérielle pulmonaire et une augmentation des résistances. Néanmoins, après retour à la normothermie, les artères retrouvaient une tonicité musculaire identique à celle avant hypothermie.⁴⁶ Dans notre modèle, l'ECLS de réchauffement crée un flux sanguin systémique tout en favorisant la décharge volumique du ventricule droit (bien visible après réchauffement avec la diminution de débit cardiaque au niveau du ventricule droit en fonction du débit d'ECLS dans le protocole B). Dans un modèle animal sur cœur sain, cette décharge volumique de l'ECLS réduisait les RVP de façon proportionnelle au débit d'ECLS.¹³² Bien que nos résultats en fin de réchauffement ne montrent pas de variation

significative des RVP en fonction du débit d'ECLS, il est possible que pendant la phase de réchauffement (entre 20°C et 35°C) la diminution de volume au niveau de la circulation pulmonaire sous ECLS limite l'augmentation des RVP et de la pression artérielle pulmonaire. Cela pourrait donc avoir un effet bénéfique pour limiter les lésions pulmonaires.

Ruttman et al, dans une série de 59 patients, retrouvaient une diminution des œdèmes pulmonaires avec l'utilisation d'une ECLS fémoro-fémorale par rapport à l'utilisation d'une CEC chirurgicale thoracique¹⁶. Alors que le taux de RACS était identique dans les 2 groupes, les patients avec une CEC chirurgicale thoracique devaient néanmoins être sevrés de l'assistance circulatoire et déconnectés plus rapidement du circuit de CEC du fait de l'hémolyse et du syndrome inflammatoire systémique plus important. A l'inverse, avec l'ECLS fémoro-fémorale, une assistance pendant plusieurs jours était possible laissant le temps à une stabilisation hémodynamique et respiratoire.^{70, 133}

Le calcul de la Pcap à l'aide d'un modèle mathématique nous a permis d'évaluer la distribution longitudinale des résistances vasculaires pulmonaires. Les RVP ont augmenté de façon importante dans tous les groupes après ischémie/reperfusion. Cette augmentation était essentiellement liée à la part veineuse des résistances. Ce phénomène est particulièrement à risque pour la fuite liquidienne au niveau capillaire et la formation d'œdème pulmonaire. Pour quantifier cette fuite, nous avons mesuré le coefficient de transport pour le FITC-D70, qui donne une estimation de la perméabilité capillaro-alvéolaire aux macromolécules. Ce coefficient était très élevé dans tous les groupes (valeur normale de 0 dans les poumons sains) donnant un reflet de la perméabilité capillaro-alvéolaire. L'augmentation du rapport poids humide / poids sec comparée aux données normales du laboratoire était également un reflet de cette lésion.¹¹⁴

Une proportion importante de dysfonction cardio-pulmonaire a été décrite dans la plupart des publications sur le réchauffement par ECLS de patients en hypothermie accidentelle.³ Vretenar et coll ont décrit 60% de survie globale chez des patients en hypothermie dans une revue de la littérature. Les SDRA et les œdèmes aigus de poumon graves étaient les complications les plus fréquentes après sevrage avec succès de l'ECLS.⁴⁴ Cet œdème pulmonaire a été associé à une diminution de la clairance liquidienne alvéolaire et aux lésions d'ischémie/reperfusion de la membrane capillaro-alvéolaire.¹³⁴ L'augmentation des cytokines pro-inflammatoires a été décrite dans les lésions de reperfusion après arrêt cardiaque.¹³⁵ L'assistance circulatoire a également été associée à un syndrome de réponse

inflammatoire systémique.¹³⁶ Les cytokines pro-inflammatoires augmentaient clairement dans notre modèle après reperfusion ainsi que le marqueur de lésions neurologiques NSE.

Un volume perfusé important était nécessaire pour maintenir le débit d'ECLS dans les groupes avec débit normal dans notre étude. Les lésions d'ischémie/reperfusion sont associées à des dysfonctions microvasculaires entraînant notamment une augmentation de la perméabilité vasculaire.¹³⁷ La perfusion de volume important est fréquente en pratique clinique lors de réchauffement par ECLS et pourrait majorer l'œdème pulmonaire. Plusieurs études sur l'hypothermie thérapeutique ont décrit une perte de contractilité du ventricule gauche et des signes de surcharge pendant le réchauffement.^{138, 139} De façon intéressante, un meilleur débit cardiaque était retrouvé dans les groupes avec un débit d'ECLS normal pendant le réchauffement. Cela pourrait être lié à une décharge plus importante du ventricule gauche pendant la reperfusion. La décharge du ventricule gauche avant reperfusion coronaire dans un modèle animal d'infarctus du myocarde a été associée à une réduction de la taille de l'infarctus et des lésions myocardiques.¹⁴⁰

Comme l'ECLS affecte les cœurs droit et gauche de façon différente, son impact hémodynamique est difficilement analysable sans découpler la circulation pulmonaire et systémique. Chez les patients avec une fonction ventriculaire gauche préservée, la pression dans l'oreillette gauche est diminuée par ECLS alors qu'elle augmente quand la fonction ventriculaire gauche est altérée. Une distension du cœur gauche risque de survenir chaque fois que le débit cardiaque droit est supérieur au débit cardiaque résiduel gauche.⁸² Ainsi, chez les patients ayant une dysfonction du ventricule gauche l'ECLS a tendance à favoriser les œdèmes pulmonaires.⁸³⁻⁸⁶

Au niveau systémique, un débit d'ECLS plus élevé augmentait la pression artérielle à la phase initiale du réchauffement avant RACS. Après RACS, il existe une augmentation de la post charge et le débit global prend en compte le débit d'ECLS et le débit cardiaque.⁶³

3. Vitesse de réchauffement

En chirurgie cardiaque, des données ont suggéré que le réchauffement actif pouvait être responsable d'une inadéquation entre l'oxygène fourni et les besoins au niveau cérébral.^{141, 142} Un réchauffement rapide après hypothermie profonde s'est montré responsable de lésions histologiques plus importantes par rapport à un groupe réchauffé plus lentement chez le rat.¹⁴³ Chez l'homme, Grigore et al. ont suggéré qu'un

réchauffement plus lent pouvait améliorer le devenir neurologique.¹³ Une diminution de saturation veineuse en oxygène jugulaire a été démontrée avec des réchauffements rapides chez le rat, indiquant une inadéquation entre le flux sanguin cérébral et les besoins en oxygène cérébral.^{144, 145}

Il n'existe pas de données chez l'homme concernant l'impact sur le devenir de la vitesse de réchauffement lors d'hypothermie accidentelle. Lors d'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque, alors qu'un réchauffement à vitesse contrôlée de 0,5°C/h maximum est recommandé par la plupart des auteurs, il n'a pas été clairement démontré d'effet délétère à un réchauffement plus rapide.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Le risque délétère principal, notamment en cas de réchauffement non contrôlé est le rebond hyperthermique qui suit habituellement le retour à la normothermie.^{147, 149-151}

Pendant le réchauffement par assistance circulatoire après chirurgie cardiaque, il est recommandé d'éviter toute hyperthermie car une température cérébrale au-dessus de 37°C pourrait exposer les patients à des risques neurologiques¹⁵². De la même façon, un flux sanguin hyperthermique de l'assistance circulatoire pendant le réchauffement après chirurgie cardiaque a été associé à une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë.¹⁵³ Nos résultats semblent confirmer ces observations. Les concentrations de RAGE augmentées dans le LBA ou le sérum ont été associées à une plus grande gravité des lésions dans plusieurs pathologies comme les lésions pulmonaires aiguës, le sepsis, ou le choc cardiogénique.^{116, 154, 155} Les résultats de notre étude montrent des taux importants de RAGE dans le LBA et le sérum chez tous les animaux reflétant la sévérité des lésions induites. Dans les groupes avec une température de l'ECLS à 38°C, l'augmentation de RAGE entre le début et la fin des expérimentations étaient significativement plus élevée que dans les autres groupes. Ceci est probablement lié à un effet délétère additionnel de cette stratégie.

4. Mesure du débit cardiaque droit sous ECLS

La méthode de mesure par thermodilution est la méthode de référence pour la mesure du débit cardiaque.¹⁵⁶ En revanche, du fait de l'effet d'aspiration de l'ECLS au niveau de l'oreillette droite cette technique n'est pas fiable lorsque la pompe d'ECLS est fonctionnelle. Pour palier à cette difficulté nous avons positionné le site d'injection du cathéter de Swann Ganz dans le ventricule droit comme décrit par Grimbert et al.¹¹⁹ Ils avaient montré une bonne fiabilité de la mesure avec toutefois une tendance à la

surestimation pour des débits d'ECLS faible. Bien que décrite comme légèrement moins fiable que la thermodilution, la mesure du débit cardiaque par écho-doppler est largement validée. Elle est cependant dépendante d'un bon positionnement de la coupe pour mesurer le diamètre de l'artère pulmonaire.¹⁵⁶ La concordance des résultats entre les mesures par thermodilution et écho-doppler dans notre étude confirme la relation inversement proportionnelle entre le débit d'ECLS et le débit cardiaque droit en fin de réchauffement post-arrêt cardiaque hypothermique.

5. Kaliémie et EtcO₂ comme outil de triage

Il est intéressant de noter que si la kaliémie est proposée comme outil de triage dans les arrêts cardiaques hypothermiques pour différencier un arrêt cardiaque notamment anoxique et ne pas démarrer une réanimation, dans notre étude malgré 30 minutes d'ischémie complète la kaliémie la plus élevée en fin d'ischémie était de 5 mmol/l.^{1, 157} Il semble également utile de rappeler, comme le montrent nos résultats, que les valeurs pronostics habituelles d'EtCO₂ utilisées pour évaluer la futilité de la poursuite d'une réanimation cardio-pulmonaire ne sont pas validées dans le contexte d'hypothermie accidentelle et que du fait d'un métabolisme réduit, l'EtCO₂ diminue de façon proportionnelle à la température.^{5, 158, 159}

H. Limites

Nous avons développé un modèle expérimental en essayant de nous rapprocher de la réalité clinique durant la phase de réchauffement d'un arrêt cardiaque en hypothermie profonde. Beaucoup de variables dans le modèle ont pu affecter les lésions de reperfusion (anesthésie, vitesse de refroidissement, durée de l'hypothermie, réchauffement...). Cependant, tous les animaux ont subi la même procédure jusqu'au début du réchauffement. Nous avons évalué 4 stratégies basiques de réchauffement, il est possible que d'autres stratégies procurent des résultats différents.

VII. Conclusion générale

L'hypothermie accidentelle est une pathologie rare mais dont le pronostic est lié en partie à une prise en charge adaptée et à l'orientation des patients les plus graves vers un centre disposant d'une ECLS de réchauffement. En cas de rescue collapse la réanimation doit être prolongée jusqu'à la mise en place d'une ECLS de réchauffement si nécessaire, une survie ad integrum, même dans des conditions exceptionnelles, est possible.

Afin d'optimiser la prise en charge des patients, notre travail avait pour objectif d'étudier la réponse physiopathologique cardiaque et pulmonaire pendant le refroidissement et le réchauffement par ECLS. Nous avons développé un modèle porcin d'arrêt cardiaque en hypothermie profonde et avons pu évaluer 4 différentes stratégies et leur impact au niveau cardiovasculaire et pulmonaire. Nos résultats suggèrent que le débit cardiaque après réchauffement est amélioré avec l'utilisation d'un débit normal de la pompe d'ECLS pendant le réchauffement, alors qu'un delta important entre la température centrale et celle de l'ECLS augmente le taux de biomarqueurs associés aux lésions pulmonaires.

A l'aide de ce modèle expérimental, nous avons également évalué la réponse cardiovasculaire et pulmonaire pendant les phases de refroidissement et de réchauffement. Nos résultats ont confirmé que l'utilisation d'un débit d'assistance circulatoire réduit pendant la phase de réchauffement n'atténuait pas les lésions pulmonaires et avait tendance à majorer la dysfonction myocardique après réchauffement. L'ECLS à débit normal ne majorait pas les résistances vasculaires pulmonaires par rapport au groupe avec un débit d'ECLS réduit.

Au total, nos données suggèrent que le réchauffement par ECLS des arrêts cardiaques en hypothermie profonde, lorsqu'il est assuré avec un débit normal d'ECLS autour de 80% du débit théorique et avec un delta de température n'excédant pas 5°C par rapport à la température centrale, pourrait être la stratégie la moins délétère au niveau cardiaque et pulmonaire. Ce modèle expérimental sur grands mammifères apporte des éléments physiopathologiques dans le choix des modalités de réchauffement des patients victimes d'hypothermie accidentelle profonde et pourrait permettre d'évaluer d'autres stratégies thérapeutiques dans ce contexte.

VIII. Figures

Figure 1 : Transfert thermique au niveau de la peau en fonction de la température d'après ²⁵	16
Figure 2 : Mécanismes de déperdition thermique de l'organisme. Reproduit d'après ²³ avec permission	16
Figure 3 : Table actualisée du wind chill index mesurant la température ressentie en fonction de la vitesse du vent ²⁶	18
Figure 4 : Débit sanguin au niveau des différents organes en fonction de la température. Clinical hypothermia par E. BLair. 1964 McGraw-Hill	20
Figure 5 : ECG enregistré chez un patient avalanché de 17 ans à 22°C de température centrale	22
Figure 6 : Schéma d'une ECLS fémoro-fémorale (image reproduite avec autorisation de Lawler et al, circulation 2015 ⁶⁵). Technique de mise en place la plus fréquente dans le cadre d'une ECLS de réchauffement après hypothermie accidentelle	30
Figure 7 : Recommandations préhospitalières de prise en charge de l'hypothermie dans le RENAU	37
Figure 8 : Flow-chart des patients inclus dans l'étude	40
Figure 9 : Photo d'un animal pendant la phase de refroidissement	53
Figure 10 : Protocole de l'étude	56
Figure 11 : Calcul de la pression capillaire pulmonaire à partir de la courbe de décroissance après occlusion de la pression artérielle pulmonaire	57
Figure 12 : Phases descriptive du protocole B	58
Figure 13 : Vue parasternale utilisée pour le calcul échographique du débit cardiaque droit	60
Figure 14 : Température durant l'étude en fonction du groupe de réchauffement	62
Figure 15 : Paramètres hémodynamiques durant la phase de refroidissement pour les 2 groupes avec une méthode de refroidissement identique	65
Figure 16 : Exemple d'enregistrement représentatif des pressions artérielles systémiques et pulmonaires pendant la phase de refroidissement	66
Figure 17 : Graphique de Bland et Altman - Différence vs. moyenne du débit cardiaque droit mesuré par thermodilution par rapport au débit cardiaque mesuré par échodoppler (L/min)	69
Figure 18 : Corrélation entre le débit cardiaque droit mesuré par thermodilution et par échodoppler	69
Figure 19 : Concentrations en ng/ml des biomarqueurs entre le début et la fin des expérimentations	70

IX. Tableaux

Table 1 : Classement et prise en charge des hypothermies accidentelles ²¹	15
Table 2 : Définition des termes couramment employé (d'après Gaffney et al) ⁶²	29
Table 3 : Résumé de case report chez des patients ayant survécu dans des conditions exceptionnelles lors d'hypothermie profonde.....	31
Table 4 : Données préhospitalières	39
Table 5 : Caractéristiques hospitalière des patients	41
Table 6 : facteurs associés à la survie en analyse univariée	42
Table 7 : Caractéristiques au début et à la fin de l'expérimentation en fonction des groupes	61
Table 8 : ANOVA à 2 facteurs des résultats en fonction du débit de l'ECLS et du delta de température	63
Table 9 : ANOVA factorielle des biomarqueurs en fonction du débit et de la température de l'ECLS	64
Table 10 : Paramètres hémodynamiques et respiratoires pendant les phases de refroidissement et réchauffement par ECLS.....	66
Table 11 : Paramètres hémodynamiques et respiratoires en fin de réchauffement avec différents débits d'ECLS	68

X. Bibliographie

[1] Brown DJ, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 2012;367:1930-8.

[2] van der Ploeg GJ, Goslings JC, Walpoth BH, Bierens JJ. Accidental hypothermia: rewarming treatments, complications and outcomes from one university medical centre. *Resuscitation.* 2010;81:1550-5.

[3] Walpoth BH, Walpoth-Aslan BN, Mattle HP, Radanov BP, Schroth G, Schaeffler L, et al. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *N Engl J Med.* 1997;337:1500-5.

[4] Silfvast T, Pettila V. Outcome from severe accidental hypothermia in Southern Finland--a 10-year review. *Resuscitation.* 2003;59:285-90.

[5] Wong KC. Physiology and pharmacology of hypothermia. *West J Med.* 1983;138:227-32.

[6] Ohmura A, Wong KC, Westenskow DR, Shaw CL. Effects of hypocarbia and normocarbia on cardiovascular dynamics and regional circulation in the hypothermic dog. *Anesthesiology.* 1979;50:293-8.

[7] Westenskow DR, Wong KC, Johnson CC, Wilde CS. Physiologic effects of deep hypothermia and microwave rewarming: possible application for neonatal cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1979;58:297-301.

[8] Danzl DF. Accidental hypothermia. Auerbach PS *Wilderness Medicine* 6th ed: Elsevier Health Sciences; 2012. p. 116–42.

[9] Delhaye C, Mahmoudi M, Waksman R. Hypothermia therapy: neurological and cardiac benefits. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:197-210.

[10] Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation.* 2010;81:1400-33.

[11] Schultz JM, Karamlou T, Swanson J, Shen I, Ungerleider RM. Hypothermic low-flow cardiopulmonary bypass impairs pulmonary and right ventricular function more than circulatory arrest. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:474-80.

[12] Hagl C, Khaladj N, Peterss S, Hoeffler K, Winterhalter M, Karck M, et al. Hypothermic circulatory arrest with and without cold selective antegrade cerebral

perfusion: impact on neurological recovery and tissue metabolism in an acute porcine model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:73-80.

[13] Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, Phillips-Bute B, Stanley TO, Butler A, et al. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2002;94:4-10.

[14] Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD, et al. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology.* 2001;95:1110-9.

[15] Heltne JK, Koller ME, Lund T, Bert J, Rynning SE, Stangeland L, et al. Dynamic evaluation of fluid shifts during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:1220-5.

[16] Ruttman E, Weissenbacher A, Ulmer H, Muller L, Hofer D, Kilo J, et al. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation-assisted support provides improved survival in hypothermic patients with cardiocirculatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:594-600.

[17] Alam HB, Rhee P, Honma K, Chen H, Ayuste EC, Lin T, et al. Does the rate of rewarming from profound hypothermic arrest influence the outcome in a swine model of lethal hemorrhage? *J Trauma.* 2006;60:134-46.

[18] Debaty G, Giroud O. Hypothermie accidentelle. Congrès SFAR. 2014.

[19] Baumgartner EA, Belson M, Rubin C, Patel M. Hypothermia and other cold-related morbidity emergency department visits: United States, 1995-2004. *Wilderness Environ Med.* 2008;19:233-7.

[20] Danzl DF, Lloyd EL. Accidental Hypothermia. *Medical Aspects of Harsh Environments. Wilderness Medicine, 5th ed.* (Mosby) ed2009.

[21] Durrer B, Brugger H, Syme D, International Commission for Mountain Emergency M. The medical on-site treatment of hypothermia: ICAR-MEDCOM recommendation. *High Alt Med Biol.* 2003;4:99-103.

[22] Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 1994;331:1756-60.

[23] Guyton AC, Hall JE. Body Temperature, Temperature Regulation, and Fever. In: *Inc tePE, editor. Textbook of medical physiology* 2006. p. 890-901.

[24] Diaz M, Becker DE. Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth Prog.* 2010;57:25-32.

- [25] Benzinger TE. Heat and Temperature Fundamentals of Medical Physiology. New York: Dowden, Hutchinson & Ross; 1980.
- [26] Office of the Federal coordinator for meteorological services and supporting research. Report on Wind Chill Temperature and Extreme Heat Indices: Evaluation and Improvement Projects. U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE/ National Oceanic and Atmospheric Administration; 2003.
- [27] Filseth OM, How OJ, Kondratiev T, Gamst TM, Tveita T. Post-hypothermic cardiac left ventricular systolic dysfunction after rewarming in an intact pig model. Crit Care. 2010;14:R211.
- [28] Fedor EJ, Fisher B, Lee SH. Rewarming following hypothermia of two to twelve hours. I. Cardiovascular effects. Ann Surg. 1958;147:515-30.
- [29] Popovic V. Survival time of hypothermic white rats (15 degrees C) and ground squirrels (10 degrees C). Am J Physiol. 1960;199:463-6.
- [30] Kondratiev TV, Wold RM, Aasum E, Tveita T. Myocardial mechanical dysfunction and calcium overload following rewarming from experimental hypothermia in vivo. Cryobiology. 2008;56:15-21.
- [31] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med. 2007;357:1121-35.
- [32] Loppnow G, Wilson LD. Effects of ethanol on systemic hemodynamics in a porcine model of accidental hypothermia. Am J Emerg Med. 2015. In press.
- [33] Miller DR, Hallaba MA, Steegmann AT. Effect of Profound Hypothermia with Circulatory Arrest in Dogs: Special Reference to Changes in Cerebrovascular Permeability. Ann Surg. 1965;161:272-85.
- [34] Churchill-Davidson HC, Mc MI, Melrose DG, Lynn RB. Hypothermia: an experimental study of surface cooling. Lancet. 1953;265:1011-3.
- [35] Mattu A, Brady WJ, Perron AD. Electrocardiographic manifestations of hypothermia. Am J Emerg Med. 2002;20:314-26.
- [36] Schober A, Sterz F, Handler C, Kurkciyan I, Laggner A, Roggla M, et al. Cardiac arrest due to accidental hypothermia--a 20 year review of a rare condition in an urban area. Resuscitation. 2014;85:749-56.
- [37] Higuchi S, Takahashi T, Kabeya Y, Hasegawa T, Nakagawa S, Mitamura H. J waves in accidental hypothermia. Circ J. 2014;78:128-34.

- [38] Rankin AC, Rae AP. Cardiac arrhythmias during rewarming of patients with accidental hypothermia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:874-7.
- [39] Mustafa S, Thulesius O. Cooling is a potent vasodilator of deep vessels in the rat. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79:899-904.
- [40] Lagneau F, Kirstetter P, Bernard C, Marty J. Effect of mild hypothermia on the vascular actions of phenylephrine in rat aortic rings. *Br J Anaesth*. 1999;82:938-40.
- [41] Mustafa S, Thulesius O. Cooling-induced carotid artery dilatation: an experimental study in isolated vessels. *Stroke*. 2002;33:256-60.
- [42] Swain JA. Hypothermia and blood pH. A review. *Arch Intern Med*. 1988;148:1643-6.
- [43] Blair E, Esmond WG, Attar S, Cowley RA. The Effect of Hypothermia on Lung Function. *Ann Surg*. 1964;160:814-23.
- [44] Vretenar DF, Urschel JD, Parrott JC, Unruh HW. Cardiopulmonary bypass resuscitation for accidental hypothermia. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:895-8.
- [45] Darocha T, Sobczyk D, Kosinski S, Jarosz A, Galazkowski R, Nycz K, et al. New diastolic cardiomyopathy in patients with severe accidental hypothermia after ECMO rewarming: a case-series observational study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:31.
- [46] Ariyaratnam P, Loubani M, Cale AR, Chaudhry M, Cowen ME, Jarvis MA, et al. The effect of deep hypothermia on the human pulmonary circulation. *J Therm Biol*. 2014;40:20-4.
- [47] Ehrlich MP, McCullough JN, Zhang N, Weisz DJ, Juvonen T, Bodian CA, et al. Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:191-7.
- [48] Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S768-86.
- [49] Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009;37:S186-202.
- [50] Briot R, Brun J, Debaty G, Koch FX, Torres JP, Bach V, et al. Prise en charge d'un malade en hypothermie accidentelle. *Reanimation*. 2010;19:607-15.
- [51] Tremey B, Vigue B. [Changes in blood gases with temperature: implications for clinical practice]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23:474-81.

- [52] Abdul Aziz KA, Meduoye A. Is pH-stat or alpha-stat the best technique to follow in patients undergoing deep hypothermic circulatory arrest? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:271-82.
- [53] Voicu S, Deye N, Malissin I, Vigue B, Brun PY, Haik W, et al. Influence of alpha-Stat and pH-Stat Blood Gas Management Strategies on Cerebral Blood Flow and Oxygenation in Patients Treated With Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Crossover Study. *Crit Care Med*. 2014.
- [54] Sabharwal R, Johns EJ, Egginton S. The influence of acute hypothermia on renal function of anaesthetized euthermic and acclimatized rats. *Exp Physiol*. 2004;89:455-63.
- [55] Dirkmann D, Hanke AA, Gorlinger K, Peters J. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg*. 2008;106:1627-32.
- [56] Danzl DF, Pozos RS, Auerbach PS, Glazer S, Goetz W, Johnson E, et al. Multicenter hypothermia survey. *Ann Emerg Med*. 1987;16:1042-55.
- [57] Krismer AC, Lindner KH, Kornberger R, Wenzel V, Mueller G, Hund W, et al. Cardiopulmonary resuscitation during severe hypothermia in pigs: does epinephrine or vasopressin increase coronary perfusion pressure? *Anesth Analg*. 2000;90:69-73.
- [58] Wira CR, Becker JU, Martin G, Donnino MW. Anti-arrhythmic and vasopressor medications for the treatment of ventricular fibrillation in severe hypothermia: a systematic review of the literature. *Resuscitation*. 2008;78:21-9.
- [59] Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S829-61.
- [60] Plaisier BR. Thoracic lavage in accidental hypothermia with cardiac arrest--report of a case and review of the literature. *Resuscitation*. 2005;66:99-104.
- [61] Boue Y, Lavolaine J, Bouzat P, Matraxia S, Chavanon O, Payen JF. Neurologic recovery from profound accidental hypothermia after 5 hours of cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2014;42:e167-70.
- [62] Gaffney AM, Wildhirt SM, Griffin MJ, Annich GM, Radomski MW. Extracorporeal life support. *BMJ*. 2010;341:c5317.
- [63] Lafa G, Budak AB, Yener AU, Cicek OF. Use of extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Heart Lung Circ*. 2014;23:10-23.

- [64] Fagnoul D, Combes A, De Backer D. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:259-65.
- [65] Lawler PR, Silver DA, Scirica BM, Couper GS, Weinhouse GL, Camp PC. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults With Cardiogenic Shock. *Circulation*. 2015;131:676-80.
- [66] Morita S, Inokuchi S, Yamagiwa T, Iizuka S, Yamamoto R, Aoki H, et al. Efficacy of portable and percutaneous cardiopulmonary bypass rewarming versus that of conventional internal rewarming for patients with accidental deep hypothermia. *Crit Care Med*. 2011;39:1064-8.
- [67] Romlin BS, Winberg H, Janson M, Nilsson B, Bjork K, Jeppsson A, et al. Excellent Outcome With Extracorporeal Membrane Oxygenation After Accidental Profound Hypothermia (13.8 degrees C) and Drowning. *Crit Care Med*. 2015.
- [68] Pasquier M, Zurrón N, Weith B, Turini P, Dami F, Carron PN, et al. Deep accidental hypothermia with core temperature below 24 degrees c presenting with vital signs. *High Alt Med Biol*. 2014;15:58-63.
- [69] Jarosz A, Darocha T, Kosinski S, Zietkiewicz M, Drwila R. Extracorporeal membrane oxygenation in severe accidental hypothermia. *Intensive Care Med*. 2014.
- [70] Dunne B, Christou E, Duff O, Merry C. Extracorporeal-assisted rewarming in the management of accidental deep hypothermic cardiac arrest: a systematic review of the literature. *Heart Lung Circ*. 2014;23:1029-35.
- [71] Sawamoto K, Bird SB, Katayama Y, Maekawa K, Uemura S, Tanno K, et al. Outcome from severe accidental hypothermia with cardiac arrest resuscitated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med*. 2013.
- [72] Wanscher M, Agersnap L, Ravn J, Yndgaard S, Nielsen JF, Danielsen ER, et al. Outcome of accidental hypothermia with or without circulatory arrest: experience from the Danish Praesto Fjord boating accident. *Resuscitation*. 2012;83:1078-84.
- [73] Walpoth BH, Locher T, Leupi F, Schupbach P, Muhlemann W, Althaus U. Accidental deep hypothermia with cardiopulmonary arrest: extracorporeal blood rewarming in 11 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1990;4:390-3.
- [74] Niazi SA, Lewis FJ. Profound hypothermia in man; report of a case. *Ann Surg*. 1958;147:264-6.
- [75] Gilbert M, Busund R, Skagseth A, Nilsen PA, Solbo JP. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. *Lancet*. 2000;355:375-6.

- [76] Dobson JA, Burgess JJ. Resuscitation of severe hypothermia by extracorporeal rewarming in a child. *J Trauma*. 1996;40:483-5.
- [77] von Segesser LK, Garcia E, Turina M. Perfusion without systemic heparinization for rewarming in accidental hypothermia. *Ann Thorac Surg*. 1991;52:560-1.
- [78] Meyer M, Pelurson N, Khabiri E, Siegenthaler N, Walpoth BH. Sequela-free long-term survival of a 65-year-old woman after 8 hours and 40 minutes of cardiac arrest from deep accidental hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:e1-2.
- [79] Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal life support in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:497-508.
- [80] Weymann A, Schmack B, Sabashnikov A, Bowles CT, Raake P, Arif R, et al. Central extracorporeal life support with left ventricular decompression for the treatment of refractory cardiogenic shock and lung failure. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:60.
- [81] Kato J, Seo T, Ando H, Takagi H, Ito T. Coronary arterial perfusion during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:630-6.
- [82] Pellegrino V, Hockings LE, Davies A. Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiovascular failure. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:484-92.
- [83] Sakamoto K, Saku K, Kishi T, Kakino T, Tanaka A, Sakamoto T, et al. Prediction of the impact of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on hemodynamics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308:H921-30.
- [84] Kotani Y, Chetan D, Rodrigues W, Sivarajan VB, Gruenwald C, Guerguerian AM, et al. Left atrial decompression during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for left ventricular failure in children: current strategy and clinical outcomes. *Artif Organs*. 2013;37:29-36.
- [85] Soleimani B, Pae WE. Management of left ventricular distension during peripheral extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. *Perfusion*. 2012;27:326-31.
- [86] Frazier EA, Faulkner SC, Seib PM, Harrell JE, Van Devanter SH, Fasules JW. Prolonged extracorporeal life support for bridging to transplant: technical and mechanical considerations. *Perfusion*. 1997;12:93-8.
- [87] Ostadal P, Mlcek M, Kruger A, Hala P, Lacko S, Mates M, et al. Increasing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow negatively affects left ventricular performance in a porcine model of cardiogenic shock. *J Transl Med*. 2015;13:266.
- [88] Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, et al. Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treatment of Cardiogenic

Shock and Cardiac Arrest: A Meta-Analysis of 1,866 Adult Patients. *Ann Thorac Surg.* 2013.

[89] Bastin AJ, Firmin R. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure in adults: NICE guidance. *Heart.* 2011;97:1701-3.

[90] Incagnoli P, Bourgeois B, Teboul A, Laborie JM. [Resuscitation from accidental hypothermia of 22 degrees C with circulatory arrest: importance of prehospital management]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006;25:535-8.

[91] Farstad M, Andersen KS, Koller ME, Grong K, Segadal L, Husby P. Rewarming from accidental hypothermia by extracorporeal circulation. A retrospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:58-64.

[92] Lexow K. Severe accidental hypothermia: survival after 6 hours 30 minutes of cardiopulmonary resuscitation. *Arctic Med Res.* 1991;50 Suppl 6:112-4.

[93] Schaller MD, Fischer AP, Perret CH. Hyperkalemia. A prognostic factor during acute severe hypothermia. *JAMA.* 1990;264:1842-5.

[94] Debaty G, Moustapha I, Bouzat P, Maignan M, Blancher M, Rallo A, et al. Outcome after severe accidental hypothermia in the French Alps: A 10-year review. *Resuscitation.* 2015;93:118-23.

[95] Boue Y, Payen JF, Brun J, Thomas S, Levrat A, Blancher M, et al. Survival after avalanche-induced cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014;85:1192-6.

[96] Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the 'Utstein style'. Prepared by a Task Force of Representatives from the European Resuscitation Council, American Heart Association, Heart and Stroke Foundation of Canada, Australian Resuscitation Council. *Resuscitation.* 1991;22:1-26.

[97] Kornberger E, Mair P. Important aspects in the treatment of severe accidental hypothermia: the Innsbruck experience. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1996;8:83-7.

[98] Haegeli P, Falk M, Brugger H, Etter HJ, Boyd J. Comparison of avalanche survival patterns in Canada and Switzerland. *Cmaj.* 2011;183:789-95.

[99] Boyd J, Brugger H, Shuster M. Prognostic factors in avalanche resuscitation: a systematic review. *Resuscitation.* 2010;81:645-52.

[100] Mair P, Brugger H, Mair B, Moroder L, Ruttman E. Is extracorporeal rewarming indicated in avalanche victims with unwitnessed hypothermic cardiorespiratory arrest? *High Alt Med Biol.* 2014;15:500-3.

- [101] Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, Raux M, Leprince P, Riou B, et al. Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Crit Care*. 2011;15:R29.
- [102] Ruzicka J, Stengl M, Bolek L, Benes J, Matejovic M, Krouzecky A. Hypothermic anticoagulation: testing individual responses to graded severe hypothermia with thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23:285-9.
- [103] Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma*. 2009;67:202-8; discussion 8-9.
- [104] Boue Y, Lavolaine J, Bouzat P, Matraxia S, Chavanon O, Payen JF. Neurologic Recovery From Profound Accidental Hypothermia After 5 Hours of Cardiopulmonary Resuscitation. *Crit Care Med*. 2013.
- [105] Brugger H, Durrer B, Elsensohn F, Paal P, Strapazzon G, Winterberger E, et al. Resuscitation of avalanche victims: Evidence-based guidelines of the international commission for mountain emergency medicine (ICAR MEDCOM): intended for physicians and other advanced life support personnel. *Resuscitation*. 2013;84:539-46.
- [106] Sealy WC, Brown IW, Jr., Young WG, Jr. A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery. *Ann Surg*. 1958;147:603-13.
- [107] Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, Sanderson I, Blumenthal JA, White WD, et al. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1995;81:236-42.
- [108] Grigore AM, Murray CF, Ramakrishna H, Djaiani G. A core review of temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter? *Anesth Analg*. 2009;109:1741-51.
- [109] Sanchez PG, Bittle GJ, Burdorf L, Pierson RN, 3rd, Griffith BP. State of art: clinical ex vivo lung perfusion: rationale, current status, and future directions. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:339-48.
- [110] Andreasson AS, Dark JH, Fisher AJ. Ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation--state of the art. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:779-88.
- [111] Van Raemdonck D, Neyrinck A, Cypel M, Keshavjee S. Ex-vivo lung perfusion. *Transpl Int*. 2015;28:643-56.
- [112] Idris AH, Becker LB, Ornato JP, Hedges JR, Bircher NG, Chandra NC, et al. Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a Task Force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute

of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. *Resuscitation*. 1996;33:69-84.

[113] Bayat S, Anglade D, Menaouar A, Martiel JL, Lafond JL, Benchetrit G, et al. In vivo measurement of lung capillary-alveolar macromolecule permeability by saturation bronchoalveolar lavage. *Crit Care Med*. 2000;28:2937-42.

[114] Briot R, Bayat S, Anglade D, Martiel JL, Grimbert F. Monitoring the capillary-alveolar leakage in an A.R.D.S. model using broncho-alveolar lavage. *Microcirculation*. 2008;15:237-49.

[115] Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS, et al. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44:725-38.

[116] Buckley ST, Ehrhardt C. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:917108.

[117] Briot R, Frank JA, Uchida T, Lee JW, Calfee CS, Matthay MA. Elevated levels of the receptor for advanced glycation end products, a marker of alveolar epithelial type I cell injury, predict impaired alveolar fluid clearance in isolated perfused human lungs. *Chest*. 2009;135:269-75.

[118] Baconnier PF, Eberhard A, Grimbert FA. Theoretical analysis of occlusion techniques for measuring pulmonary capillary pressure. *J Appl Physiol* (1985). 1992;73:1351-9.

[119] Grimbert F, Girardet P, Michalot G, Dyon JF, Alibeu JP. Validation of a thermodilution technique for pulmonary blood flow rate measurement during partial veno-arterial bypass. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1978;14:639-47.

[120] Engels M, Bilgic E, Pinto A, Vasquez E, Wollschlager L, Steinbrenner H, et al. A cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest rat model for the investigation of the systemic inflammation response and induced organ damage. *J Inflamm (Lond)*. 2014;11:26.

[121] Bartels K, Ma Q, T NV, C RC, Smith L, R EC, et al. Effects of Deep Hypothermic Circulatory Arrest on the Blood Brain Barrier in a Cardiopulmonary Bypass Model - A Pilot Study. *Heart Lung Circ*. 2014.

[122] Waterbury T, Clark TJ, Niles S, Farivar RS. Rat model of cardiopulmonary bypass for deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:1549-51.

[123] Kenyon JR, Ludbrook J, Downs AR, Tait IB, Brooks DK, Pryczkowski J. Experimental deep hypothermia. *Lancet*. 1959;2:41-5.

- [124] Rudy LW, Boucher JK, Edmunds LH, Jr. The effect of deep hypothermia and circulatory arrest on the distribution of systemic blood flow in rhesus monkeys. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972;64:706-13.
- [125] Yannopoulos D, Zviman M, Castro V, Kolandaivelu A, Ranjan R, Wilson RF, et al. Intra-cardiopulmonary resuscitation hypothermia with and without volume loading in an ischemic model of cardiac arrest. *Circulation.* 2009;120:1426-35.
- [126] Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:45-52.
- [127] Huang FY, Huang BT, Wang PJ, Zuo ZL, Heng Y, Xia TL, et al. The efficacy and safety of prehospital therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2015;96:170-9.
- [128] Debaty G, Maignan M, Savary D, Koch FX, Ruckly S, Durand M, et al. Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40:1832-42.
- [129] Mair P, Kornberger E, Furtwaengler W, Balogh D, Antretter H. Prognostic markers in patients with severe accidental hypothermia and cardiocirculatory arrest. *Resuscitation.* 1994;27:47-54.
- [130] Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:1319-25.
- [131] Briot R, Gennai S, Maignan M, Souilamas R, Pison C. Ex vivo lung grafts perfusion. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine.* 2015;soumis.
- [132] Vardi A, Jessen ME, Chao RY, Brink LW, Levin DL, Johnson RL. Effect of extracorporeal membrane oxygenation flow on pulmonary capillary blood flow. *Crit Care Med.* 1995;23:726-32.
- [133] Inci I, Klinzing S, Schneiter D, Schuepbach RA, Kestenholz P, Hillinger S, et al. Outcome of Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge To Lung Transplantation: An Institutional Experience and Literature Review. *Transplantation.* 2015;99:1667-71.
- [134] Sakuma T, Suzuki S, Usuda K, Handa M, Okaniwa G, Nakada T, et al. Preservation of alveolar epithelial fluid transport mechanisms in rewarmed human lung after severe hypothermia. *J Appl Physiol (1985).* 1996;80:1681-6.
- [135] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation.* 2002;106:562-8.

- [136] Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:S715-20.
- [137] Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med.* 2011;17:1391-401.
- [138] Tveita T, Ytrehus K, Myhre ES, Hevroy O. Left ventricular dysfunction following rewarming from experimental hypothermia. *J Appl Physiol.* 1998;85:2135-9.
- [139] Velvis H, Hines MH, Klopfenstein HS, Berry DD, Vinten-Johansen J. Depression of cardiac function after deep hypothermic circulatory arrest in deeply anesthetized neonatal lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:359-66.
- [140] Kapur NK, Paruchuri V, Urbano-Morales JA, Mackey EE, Daly GH, Qiao X, et al. Mechanically unloading the left ventricle before coronary reperfusion reduces left ventricular wall stress and myocardial infarct size. *Circulation.* 2013;128:328-36.
- [141] Mezrow CK, Sadeghi AM, Gandsas A, Shiang HH, Levy D, Green R, et al. Cerebral blood flow and metabolism in hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:609-15.
- [142] Kawata H, Fackler JC, Aoki M, Tsuji MK, Sawatari K, Offutt M, et al. Recovery of cerebral blood flow and energy state in piglets after hypothermic circulatory arrest versus recovery after low-flow bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:671-85.
- [143] Gordan ML, Kellermann K, Blobner M, Nollert G, Kochs EF, Jungwirth B. Fast rewarming after deep hypothermic circulatory arrest in rats impairs histologic outcome and increases NFkappaB expression in the brain. *Perfusion.* 2010;25:349-54.
- [144] Chen CS, Leu BK, Liu K. Detection of cerebral desaturation during cardiopulmonary bypass by cerebral oximetry. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1996;34:173-8.
- [145] von Knobelsdorff G, Hanel F, Werner C, Schulte am Esch J. Jugular bulb oxygen saturation and middle cerebral blood flow velocity during cardiopulmonary bypass. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1997;9:128-33.
- [146] Sunde K. Rewarming after therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2012;83:930-1.
- [147] Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, Rubertsson S, Stammet P, Sunde K, et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:926-34.
- [148] Bouwes A, Robillard LB, Binnekade JM, de Pont AC, Wieske L, Hartog AW, et al. The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2012;83:996-1000.

- [149] Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, Gonzalez M, Shofer FS, Povey C, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:1056-61.
- [150] Gebhardt K, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC, Post Cardiac Arrest S. Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:1062-7.
- [151] Cronberg T, Nielsen N. Fever after therapeutic hypothermia - does rebound pyrexia matter? *Resuscitation*. 2013;84:1011-2.
- [152] Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, Baker RA, Baribeau YR, DeFoe GR, et al. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:283-90.
- [153] Newland RF, Tully PJ, Baker RA. Hyperthermic perfusion during cardiopulmonary bypass and postoperative temperature are independent predictors of acute kidney injury following cardiac surgery. *Perfusion*. 2013;28:223-31.
- [154] Selejan SR, Poss J, Hewera L, Kazakov A, Bohm M, Link A. Role of receptor for advanced glycation end products in cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2012;40:1513-22.
- [155] Jabaudon M, Futier E, Roszyk L, Chalus E, Guerin R, Petit A, et al. Soluble form of the receptor for advanced glycation end products is a marker of acute lung injury but not of severe sepsis in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39:480-8.
- [156] Thiele RH, Bartels K, Gan TJ. Cardiac output monitoring: a contemporary assessment and review. *Crit Care Med*. 2015;43:177-85.
- [157] Kottmann A, Blancher M, Spichiger T, Elsensohn F, Letang D, Boyd J, et al. The Avalanche Victim Resuscitation Checklist, a new concept for the management of avalanche victims. *Resuscitation*. 2015;91:e7-8.
- [158] Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010;81:1305-52.
- [159] Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997;337:301-6.