

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2015

N°2015-77

**LES CATHETERS DE REFROIDISSEMENT
INTRAVASCULAIRES UTILISES POUR L'HYPOTHERMIE
THERAPEUTIQUE DANS LE POST ARRET CARDIAQUE
SONT- ILS POURVOYEURS D'EVENEMENTS
THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX ?**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 11 JUIN 2015 PAR

Julie RASATA

Président du Jury :	Monsieur le Professeur Hervé DUPONT
Membres du Jury :	Monsieur le Professeur Thierry REIX
	Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE
	Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB
Directeur de Thèse :	Monsieur le Docteur Nacim AMMENOUCHE

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Anesthésie-Réanimation)
Chef du service "Anesthésie-Réanimation"
Co-chef du Pôle "Anesthésie-Réanimation, médecine d'urgence"

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Merci pour votre soutien et votre bienveillance

Soyez certain de mon profond respect.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Thierry REIX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire)
Responsable du service de chirurgie vasculaire
Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A mon Juge

Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Anesthésie-réanimation)

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

*Merci pour votre enseignement et votre
implication au quotidien.*

Soyez assuré de mon profond respect

A mon Juge

Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB

Maître de Conférence des Universités
Praticien Hospitalier
Anesthésiologie-Réanimation, médecine d'urgence

Merci d'avoir accepté de juger ce travail

Ta patience et ta rigueur sont un modèle pour moi

J'espère arriver un jour à la cheville du médecin que tu es.

A mon Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Nacim AMMENOUCHE

Praticien hospitalier, réanimation chirurgicale

Merci de m'avoir fait confiance pour mener à bien ce travail. Tes conseils ont été précieux.

REMERCIEMENTS

A tous les médecins, qui ont su guider mon apprentissage avec patience et bienveillance tout au long de ces années à Paris et en Picardie.

Au personnel médical et paramédical des CH de Beauvais, Creil et du CHU d'Amiens.

A tous mes co-internes, parce que sans eux cet internat n'aurait sans doute pas eu la même saveur, qu'ils soient de ma promo, des promos du dessus ou plus jeunes.

Xavier parce qu'il me fera regretter ce qu'il y a de meilleur en Picardie et qu'il nous a fait connaître cette magnifique bourgade de Corbie
Jérémy imperturbable de rigueur et d'honnêteté
Simon pour sa passion cachée pour l'hémodynamique enseignée à Bicêtre
Jérôme qui doute depuis la fac,
Emmanuelle qui dissimule sa malice derrière beaucoup de pudeur,
Marine notre jeune maman,
Catherine éternelle baroudeuse,
Camille qui a été là depuis le premier jour de stage en Picardie,
Et enfin Arianna qui pendant ces longs semestres d'hivers picards a été mon oasis italienne, merci pour ta gaîté, ta joie de vivre et ta confiance.

A tous mes amis, de la fac, du collège et du lycée qui ont suivi ces longues années d'études.
A Johanna, parce que tu es là depuis toujours, merci pour ton amitié et pour tous ces moments pétillants partagés.
A Caroline que je vais enfin rejoindre à Paris.
A Leila, indiscutablement c'est avec toi que j'ai partagé mes meilleurs souvenirs de stage !
A Marine depuis la fac jusqu'à nos ballades à dos d'éléphant en Inde, en passant par Bali et le Vietnam, merci pour ta présence.
A Aurore, qui manie le verbe aussi bien que nous les seringues (c'est à dire avec excellence)
A Marie, la meilleure des voisines et la plus fidèle des amies, pas un jour sans que je n'ai une petite pensée pour toi.

A ma famille, à ceux qui sont partis trop tôt et ne me verrons pas diplômée,
A ma mère qui doit être au moins aussi soulagée que moi de mettre un point final à ces études !!
Merci pour ta présence, ton amour et ta confiance sans faille.
A Herilale merci pour ces fous rires et tous ces moments de bonheur partagés
A mes sœurs Nirina et Lalatiana qui ont partagé chacune de ces nouvelles étapes.

A Olivier, toi qui avec courage partage mon quotidien et mes aller-retour depuis plus de cinq ans.
Merci pour ta présence et ton amour qui m'accompagnent tous les jours.

LEXIQUE:

ACR : arrêt cardio-respiratoire

HTM : hypothermie thérapeutique modérée

MCE : massage cardiaque externe

ACREH : arrêt cardio-respiratoire extra-hospitalier

EP : embolie pulmonaire

TVP : thrombose veineuse profonde

IGS II : Index de gravité simplifié II

ETEV : événement thromboembolique veineux

DRIV : dispositif de refroidissement intravasculaire

RACS : récupération d'une activité circulatoire spontanée

IMC : indice de masse corporelle

TP : temps de prothrombine

TCA : temps de céphaline activé

VCI : veine cave inférieure

RCP : réanimation cardio-pulmonaire

CEE : choc électrique externe

Min : minutes

J : jours

Mg : milligramme(s)

Mmol/L : millimoles par litre

TABLE DES MATIERES

I- INTRODUCTION	19
II- ARRET CARDIAQUE EXTRA-HOSPITALIER	19
A. Epidémiologie	19
B. Etiologie	20
C. Prise en charge	20
1. Réanimation cardio-pulmonaire	21
2. Coronarographie	21
3. Prise en charge en réanimation	21
4. Place de l'hypothermie thérapeutique dans l'ACR:	22
III- Objectif principal de la recherche:	24
A- Hypothèse de travail :	24
B- Objectif de l'étude:	24
C- Critère de jugement principal:	24
D- Critères de jugement secondaires:	25
IV- PATIENTS ET METHODE :	26
A. Nature et lieu de l'étude	26
B. Inclusion de la population exposée (groupe 1):	26
1. Critères d'inclusion :	26
2. Critères d'exclusion :	26
3. Réalisation de l'hypothermie dans le groupe 1.	26
C. Inclusion de la deuxième population non exposée (groupe 2)	27
1. Critères d'inclusion :	27
2. Critères d'exclusion :	27
3. Réalisation de l'hypothermie dans le groupe 2:	27
D. Inclusion groupe contrôle (groupe 3):	27
1. Critères d'inclusion :	27
2. Critères d'exclusion :	27
E. Dessin de l'étude :	28
F. Paramètres recueillis	28
1. Données démographiques :	28
2. Facteurs de risque cliniques de thrombose :	28
3. Les caractéristiques de l'ACR :	28

4. Données concernant l'hypothermie thérapeutique modérée :.....	29
5. Données sur la prise en charge en réanimation:	29
G. Le critère de jugement principal.....	29
H. Les critères de jugement secondaire.....	29
I. Analyse statistique :	30
J. Ethique :	30
V. RESULTATS.....	31
A. Population:	31
B. Caractéristiques des patients inclus :	32
C. Critère de jugement principal:	34
D. Evaluation des critères de jugement secondaires :	36
E. Caractéristiques des patients en ACR :	36
VI. DISCUSSION	39
A. Critère de jugement principal :	39
B. Evolution des recommandations:	42
C. Limites :	44
VII. CONCLUSION :	45
VIII. REFERENCES	47
IX. ANNEXES.....	53

I- INTRODUCTION

L'arrêt cardio-respiratoire (ACR) extra-hospitalier reste un problème majeur de santé publique, tant par sa fréquence que par son pronostic péjoratif. Chaque année près de 275.000 nouveaux cas sont dénombrés en Europe [1]. La mortalité dépend de l'origine de l'arrêt cardiaque, mais globalement reste très élevée et supérieure à 50% [1]. Environ 80 % des ACR extra hospitaliers sont d'origine cardiovasculaire dont une large part ont pour origine un infarctus du myocarde [2-7]. Le pronostic des patients souffrant d'un ACR repose essentiellement sur la rapidité de la mise en œuvre des manœuvres de réanimation cardio-pulmonaire (RCP) comprenant le massage cardiaque externe (MCE), l'utilisation d'un défibrillateur automatique ou semi automatique [8], mais aussi sur la protection cérébrale par hypothermie modérée thérapeutique [9].

Cependant, le syndrome post-ressuscitation, l'activation des acteurs de la coagulation liée au contexte aigu de l'ACR et l'immobilisation perturbent profondément l'hémostase de ces patients et favorisent la survenue de thromboses veineuses profondes (TVP). Dans ce contexte, l'introduction de matériel intravasculaire de refroidissement, pourrait majorer ce risque thromboembolique et ainsi péjorer le pronostic de ces patients.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'incidence des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les survivants d'ACR traités par hypothermie thérapeutique modérée (HTM) via un dispositif intravasculaire de refroidissement (DIVR), et de les comparer à une population d'ACR non refroidi par DIVR ainsi qu'à une troisième population de malades de gravité équivalente.

II- ARRET CARDIAQUE EXTRA-HOSPITALIER

A. Epidémiologie

L'arrêt cardiorespiratoire est défini par la perte brutale de l'activité cardio-circulatoire. Il représente un problème majeur de santé publique, avec une incidence à 38 pour 100 000 personnes par an en Europe, soit environ 275 000 cas par an dont environ 45 % par fibrillation ventriculaire (FV) [1]. En France, on estime le nombre d'ACR annuels à 50 000 [10]. La survie après prise en charge pour ACR reste médiocre malgré les progrès de la réanimation, et est d'environ 4,6 % à 20 % selon les régions (10,7 % en Europe) pour les ACR extra hospitaliers [1, 11-13]. La survie est significativement meilleure en cas de fibrillation ventriculaire (FV) ou de rythme choquable [1]. L'âge moyen des victimes d'ACR extra hospitalier est d'environ 65 ans,

avec une forte prédominance masculine [10, 14-15]. La récupération d'une activité circulatoire rapide est l'élément déterminant du pronostic [14, 16]. On estime que chaque minute en ACR sans manœuvre de réanimation de base (MCE) est associée à une augmentation de la mortalité de 10% [17, 18]. La défibrillation en cas d'ACR sur rythme choquable est un élément déterminant du pronostic mais ses chances de succès diminuent rapidement [19], laissant place à une asystolie de mauvais pronostic.

Le pronostic neurologique va conditionner en grande partie le devenir du patient. Dans la région Ile de France entre 2011 et 2012, un total de 3.816 ACR extra-hospitaliers ont été réanimés, 35% ont été admis en soins intensifs et seulement 7,5% ont survécu avec une récupération neurologique complète [20]. Ainsi, malgré les progrès effectués dans la prise en charge post-ressuscitation de l'arrêt cardiaque (hypothermie thérapeutique, angioplastie coronaire précoce), le pronostic des patients réanimés avec succès reste sombre, car au moins deux tiers d'entre eux décèdent à l'hôpital, et un certain nombre de survivants seront atteints de déficits neurologiques parfois très lourds.

B. Etiologie

La très grande majorité des ACR est d'origine cardiaque (80%) dont une grande majorité est liée à la survenue d'un syndrome coronaire aigu (40 à 60 %) [2]. D'autres causes cardiaques sont retrouvées en dehors des causes coronaires, comme les cardiomyopathies (dilatées, hypertrophiques, de surcharge, de stress (Tako Tsubo)...), les myocardites, les syndromes de Brugada, les anomalies du QT, les troubles de conduction auriculo ventriculaires, ou les dissociations électromécaniques. Les causes extra-cardiaques (hypoxiques, toxiques) sont plus rares et extrêmement diversifiées.

C. Prise en charge

La prise en charge des patients avec ACR est de plus en plus détaillée et a fait l'objet de consensus et de recommandations de l'European Resuscitation Council en 2010 [21]. Elle associe une RCP rapide, un traitement de la cause et une hypothermie thérapeutique modérée en plus des soins aspécifiques.

1. Réanimation cardio-pulmonaire

L'absence de mouvements spontanés, de réaction, de respiration et l'absence de pouls carotidien ou fémoral signe l'ACR. La réanimation immédiate repose au mieux sur le MCE et la libération des voies aériennes qui doivent être débutés dès le diagnostic d'ACR posé. Ceci assure un débit sanguin cardiaque et cérébral minimal. Le défibrillateur semi-automatique doit être mis en place le plus rapidement possible. La RCP ne doit être suspendue que très brièvement et reprise dès que possible après un choc électrique externe (CEE) en l'absence de récupération hémodynamique.

L'intubation oro-trachéale par l'équipe médicale complète la prise en charge et permet la mise en place d'une oxygénation. Dès la récupération d'une activité circulatoire spontanée (RACS), l'équipe médicale d'urgence doit transférer le malade vers une structure spécialisée dans la prise en charge des arrêts cardio-respiratoires extra-hospitaliers (ACREH) avec un plateau technique adapté à leur réanimation spécifique.

2. Coronarographie

Bien que le sujet reste débattu, les recommandations de l'European Resuscitation Council concluent qu'il est raisonnable de réaliser en urgence une coronarographie avec angioplastie si nécessaire, chez les survivants d'ACREH en l'absence de cause extra-cardiaque évidente, et dans les cas où une cause ischémique myocardique est fortement suspectée [21, 22].

3. Prise en charge en réanimation

Après la phase de réanimation initiale avec RACS, puis la recherche et l'éventuel traitement spécifique d'une pathologie causale, vient le temps de la réanimation du post arrêt cardiaque. Au décours d'un ACR, la plupart des patients vont présenter un syndrome post arrêt cardiaque ou « syndrome post-ressuscitation » [23] qui apparaît généralement entre la 4^e et la 24^e heure sous la forme d'un tableau comprenant un état de choc, un syndrome inflammatoire et une hypoperfusion tissulaire liés à une réponse systémique au phénomène d'ischémie/reperfusion. Il est associé à des lésions cérébrales et à une dysfonction myocardique en général transitoire (48 à 72 h) [24]. La sévérité de ce syndrome dépend de la durée et de la cause de l'arrêt cardiaque ; il est parfois absent lorsque l'arrêt a été très bref.

Ce syndrome post-ressuscitation présente des points communs avec le sepsis sur le plan physiopathologique, en particulier une vasodilatation et un relargage systémique des médiateurs de l'inflammation (cytokines, radicaux libres) [25]. Sa prise en charge peu spécifique est celle de l'état de choc associant un remplissage optimisé et s'il y a lieu, l'administration de

catécholamines. Une fois passée cette phase initiale, le pronostic est essentiellement neurologique ; l'évolution dépend des délais de prise en charge.

On estime que chez les patients ayant présenté un ACR ressuscité, près de 70 % des décès en réanimation sont dus à une cause neurologique [26].

4. Place de l'hypothermie thérapeutique dans l'ACR:

4-1- Rationnel dans l'ACR

L'hypothermie thérapeutique modérée (HTM) permet une protection neuronale et diminue les lésions cérébrales liée à l'ischémie chez l'animal [27]. Ce bénéfice en terme de neuroprotection est lié à une diminution de la consommation en oxygène des neurones en hypothermie; ainsi qu'une réduction de la production des radicaux libres oxygénés impliqués dans les lésions de reperfusion [28]. L'HTM limite la libération de glutamate, un acide aminé neuro-excitateur qui concourt à l'agression neuronale [29]. De plus l'HTM diminuerait la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et limiterait ainsi l'hypertension intra-crânienne par œdème cérébral [30].

Deux études parues en 2002 ont validé l'HTM dans la prise en charge des patients comateux survivants à un ACREH. Dans la première menée par l'Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group [9], 275 patients pris en charge dans les suites d'un ACR extra hospitalier liés à une fibrillation ventriculaire ont été randomisés en deux groupes (normothermie et HTM). L'HTM (avec un objectif entre 32 et 34 °C) était associée à un bon pronostic neurologique puisque 55 % des patients traités par HTM présentaient un score Cerebral Performance Category (CPC) 1 ou 2 (annexe 2) contre seulement 39 % dans le groupe contrôle (OR=1,40 ; IC 95% [1,08-1,81] ; p=0,009). Ce bénéfice neurologique s'accompagnait d'une réduction significative de la mortalité à 6 mois dans le groupe traité (41 % versus 55 %, OR= 0,74 ; IC95 [0,58-0,95] ; p=0,02).

Une deuxième étude monocentrique australienne [31] confirmait le bénéfice de l'HTM avec un taux de survie sans séquelle majeure de 49 % contre seulement 26 % dans le groupe contrôle (p=0,046).

Ces études ont conduit à recommander une HTM le plus précocement possible chez les survivants d'ACR, en particulier en cas de fibrillation ventriculaire ou de TV sans pouls, pendant une durée de 12 à 24 heures.

Chez les patients présentant un rythme initial non choquable, le niveau de preuve est faible et l'efficacité est plus discutée [32].

4-2. Hémostase durant l'HMT

Au décours d'un ACR et au cours de l'HTM, il existe des perturbations de l'hémostase primaire et secondaire. La part de ces perturbations liée à l'état hémodynamique avec le syndrome post-ressuscitation et celle directement liée à l'hypothermie reste discutée.

Dans un modèle murin *in vivo* et humain *ex vivo*, Straub et al. [33] avait décrit les modifications de l'hémostase survenant au cours d'une hypothermie à 18 °C et 28 °C. Il résultait de cette étude que l'hypothermie induisait chez les souris une augmentation de l'expression de la P sélectine à la surface des plaquettes témoignant de leur activation, ainsi que la formation d'agrégats plaquettes/leucocytes et une thrombopénie. On retrouvait lors de l'hypothermie une facilitation de la formation de micro-thrombi. Les tests pratiqués *ex vivo* chez l'humain retrouvaient une augmentation de l'adhésion des plaquettes avec le fibrinogène durant l'hypothermie.

Dans une étude chinoise menée chez le lapin avec un modèle expérimental d'arrêt cardiaque par FV[34], les auteurs retrouvaient dans les suites de la RACS une diminution significative de l'activité de l'antithrombine III et de la protéine C ainsi qu'un allongement du TCA et du temps de prothrombine, concourant à l'activation de la coagulation dans les suites de l'arrêt cardiaque. Chez l'homme, Jonhston et al. [35] a montré que l'hypothermie à une température <33°C induisait une coagulopathie avec une baisse de l'activité des facteurs de coagulation. De même, l'équipe de Rohrer et al. [36], a retrouvé un allongement significatif du temps de prothrombine et du TCA lorsque l'on soumettait des prélèvements plasmatiques humains à l'hypothermie (<34 °C).

Pour conclure, les modifications de l'hémostase dans les suites de l'ACR traité par HMT sont complexes et incomplètement comprises mais on peut retenir que l'hypothermie est associée à une altération de l'hémostase secondaire.

4-3- Comment mettre en œuvre cette hypothermie?

Il existe trois étapes fondamentales dans la mise en œuvre de l'HTM: les phases d'induction, de maintien et enfin de réchauffement.

Deux méthodes sont actuellement utilisées afin d'obtenir une HTM chez les patients après ACR. La première comprend un refroidissement externe avec l'utilisation de tunnels glacés, de solutés refroidis et de packs de glace. Cette méthode permet un refroidissement rapide externe mais non maîtrisé. Le risque associé est appelé l'«overcooling» qui peut avoir des conséquences cardiaques (bradycardie, diminution du débit cardiaque et coronaire) et métaboliques (hypokaliémies).

La seconde technique comprend un refroidissement interne via un cathéter intravasculaire inséré dans une des veines fémorales du patient (annexe 1). L'avantage de cette technique est un refroidissement rapide mais surtout un réchauffement plus maîtrisé de 0,5 à 1°C/heure. Le danger d'un réchauffement rapide est notamment l'apparition d'une instabilité hémodynamique principalement liée à la vasodilatation veineuse périphérique. Il semble cependant que certains de ces dispositifs de refroidissement intravasculaires (DRIV) pourraient favoriser l'apparition de thromboses veineuses profondes (TVP) chez des patients dont l'hémostase est altérée dans le post arrêt. En effet, la mise en place de dispositif intra vasculaires veineux de façon prolongée est associée au risque thromboembolique. Celui ci pourrait impacter le pronostic fonctionnel et vital et donc la prise en charge des patients ressuscités après un ACR.

III- Objectif principal de la recherche:

A- Hypothèse de travail :

Nous émettons l'hypothèse que l'utilisation de dispositifs de refroidissement intravasculaires favorise l'apparition d'évènements thromboemboliques veineux (ETEV) : thrombose veineuse profonde (TVP) homolatérale, thrombose de la veine cave inférieure (VCI) et embolie pulmonaire (EP).

B- Objectif de l'étude:

L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'incidence des ETEV chez les patients victimes d'ACR et refroidis par un DRIV, puis de la comparer à une population d'ACR non refroidie par DRIV ainsi qu'à une troisième population de malades médicaux de appareillés sur la gravité.

C- Critère de jugement principal:

Le critère de jugement principal est la détection d'un évènement thromboembolique veineux profond chez les patients en post ACR refroidis par DRIV.

D- Critères de jugement secondaires:

Nous évaluerons également :

- l'impact sur la mortalité à J28,
- l'impact sur la durée de séjour en réanimation.

IV- PATIENTS ET METHODE :

A. Nature et lieu de l'étude

IL s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, réalisée au sein du service de Réanimation Chirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens.

B. Inclusion de la population exposée (groupe 1):

1. Critères d'inclusion :

- âge >18 ans
- ACR ressuscité nécessitant une HTM
- Refroidissement interne par cathéter intravasculaire

2. Critères d'exclusion :

- Décès dans les 24h suivant l'admission
- protocole d'hypothermie <24h
- femmes enceintes

3. Réalisation de l'hypothermie dans le groupe 1.

L'hypothermie thérapeutique était initiée dès l'arrivée du patient en réanimation. Le dispositif de refroidissement interne utilisé est un cathéter de la marque Coolgard[®]. Les conditions d'asepsie et la préparation du matériel ont été celles habituellement réalisées et recommandées pour la pose d'un accès veineux central. Le cathéter est inséré dans une des deux veines fémorales profonde. La ponction vasculaire s'effectue soit selon les repères anatomiques soit sous échoguidage.

Pendant cette période d'HTM, le patient est sédaté, curarisé et mis sous ventilation artificielle. La température cible est de 33°C. Après 24h d'hypothermie, le patient était réchauffé

progressivement. Le DIVR permet un réchauffement maîtrisé de 0,5°C par heure jusqu'à atteindre 36°C. La recherche de complications liées au cathéter de refroidissement (TVP ou EP) ainsi que le délai de retrait du Coolgard® était laissé à la discrétion du clinicien.

C. Inclusion de la deuxième population non exposée (groupe 2)

1. Critères d'inclusion :

- Age >18 ans
- ACR ressuscité intra ou extra-hospitalier

2. Critères d'exclusion :

- Décès dans les 24h suivant l'admission
- Refroidissement par cathéter intravasculaire

3. Réalisation de l'hypothermie dans le groupe 2:

Le choix de procéder à une HTM était laissé à l'appréciation du clinicien en fonction du contexte de survenue de l'ACR et de l'état du malade en post-ACR.

Quand les patients étaient refroidis, la méthode d'hypothermie thérapeutique utilisée dans ce groupe est un refroidissement externe: packs de glace, tunnels glacés, solutés refroidis. La température cible était de 33°C.

D. Inclusion groupe contrôle (groupe 3):

1. Critères d'inclusion :

- Age >18 ans
- Patients médicaux
- IGSII > 48

2. Critères d'exclusion :

- Décès dans les 24h suivant l'admission
- chirurgie urgente dans les 48h suivant l'admission en réanimation

E. Dessin de l'étude :

Nous avons défini trois populations :

- la population des exposés (groupe 1): patients victimes d'ACR refroidis par Coolgard[®]
- la population des non-exposés (groupe 2) : patients victimes d'ACR non refroidis par DIVR
- un groupe contrôle (groupe 3) : patients médicaux de gravité identique

Au sein de ces trois populations nous avons recherché le critère principal qui est la survenue d'un événement thromboembolique (TVP ou EP)

F. Paramètres recueillis

Les données collectées sont les suivantes:

1. Données démographiques :

- âge
- sexe
- facteurs de risque cardiovasculaires : HTA, diabète, tabac, cardiopathie ischémique préexistante
- traitement préalable par antiagrégant plaquettaire ou traitement anticoagulant
- Indice de gravité simplifié II (IGS II) (annexe 4)
- Score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

2. Facteurs de risque cliniques de thrombose :

- obésité, définie par un IMC supérieur ou égal à 30kg/m²
- antécédent de cancer
- antécédent d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde
- tabagisme

3. Les caractéristiques de l'ACR :

- étiologie de l'arrêt cardiaque : cardiaque, hypoxique

- durée de « no flow » en minutes: période pendant laquelle il n'y a pas d'activité circulatoire efficace et pas de massage cardiaque externe (MCE) réalisé
- durée de « low flow » en minutes: période pendant laquelle le malade est réanimé (MCE et ventilation artificielle) jusqu'à la reprise d'une activité circulatoire spontanée
- doses d'adrénaline injectées pendant la réanimation
- rythme initial sur le DSA : choquable (TV, FV) ou non choquable (asystolie, dissociation électro-mécanique)

4. Données concernant l'hypothermie thérapeutique modérée :

- température moyenne des premières 24h
- délai d'insertion du cathéter de refroidissement
- durée d'insertion du cathéter de refroidissement

5. Données sur la prise en charge en réanimation:

- anticoagulation préventive et son délai de mise en œuvre
- traitement vasopresseur (noradrénaline ou adrénaline) et sa durée en jours
- la réalisation d'un doppler ou d'un angioscanner
- les données biologiques : leucocytes, plaquettes, taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activé (TCA)

G. Le critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la survenue d'un événement thromboembolique, défini par une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une embolie pulmonaire (EP) documenté par une échographie- doppler et/ou un angioscanner thoracique.

H. Les critères de jugement secondaire

- la mortalité à J28
- le décès en réanimation
- durée de séjour en réanimation

I. Analyse statistique :

Les variables sont exprimées sous forme de moyenne +/- écart-type ou de proportion selon qu'il s'agit de données quantitatives ou qualitatives.

Les données ont été analysées après correction de Bonferroni lorsqu'il s'agissait d'une analyse multiple, dans les autres cas il a été réalisé soit une analyse de variance (ANOVA), soit un chi-deux ou test de Fisher exact, selon la méthode appropriée.

J. Ethique :

Le Comité d'éthique a été sollicité pour la réalisation de l'étude. Il s'agit d'une recherche non interventionnelle (n° dossier CHUPROC0627).

V. RESULTATS

A. Population:

Entre 2009 et 2014 un total de 86 patients ont bénéficié de la pose d'un dispositif de refroidissement intravasculaire par système Coolgard[®] dans notre département. Douze d'entre eux sont décédés dans les premières 24 heures suivant leur admission et n'ont pas achevé le protocole d'hypothermie. Par ailleurs, quatre DRIV ont été posés chez quatre malades avec un traumatisme crânien grave dans un but de neuroprotection sans que ceux-ci n'aient présenté un ACR au cours de leur prise en charge. Enfin, quatre cathéters de refroidissement ont été détournés de leur fonction première et ont été utilisés pour permettre le réchauffement progressif de quatre malades en hypothermie profonde (noyade). A noter qu'un de ces quatre malades a présenté une thrombose veineuse fémorale avec extension à la veine cave inférieure (VCI), homolatérale au site de pose du Coolgard[®]. Cependant, ces patients n'ont pas non plus été inclus dans cette analyse qui s'intéresse aux patients refroidis dans le post ACR.

Ainsi, au total, 66 patients dans le post arrêt cardiaque ont bénéficié d'une pose de système Coolgard[®] pour l'obtention d'une d'HTM : ils constituent le Groupe 1 de cette analyse.

Le groupe 2 est constitué de patients hospitalisés pour un ACR et qui n'ont pas été refroidis par un DRIV. Entre 2009 et 2014, 152 patients ont été admis en réanimation polyvalente pour un ACR. Une fois exclus les 66 malades refroidis par DRIV et les 20 malades décédés dans les premières 24h, il reste 66 patients dans le groupe 2.

Afin d'évaluer le risque de thromboses veineuses profondes dans une population de réanimation médicale, nous avons constitué un 3^{ème} groupe contrôle, avec 66 patients consécutifs dont les scores de gravité (IGS) étaient comparables à ceux des patients des groupes 1 et 2. Aucun des patients du groupe 3 n'a présenté d'ACR avant l'hospitalisation en réanimation.

Les trois groupes ainsi constitués pour l'analyse comprennent donc un groupe de patients avec ACR refroidis par DRIV (groupe 1, n=66), un groupe de patients ACR non refroidis par DRIV (groupe 2, n=66) et un groupe de patients non ACR et non refroidis par DRIV (groupe 3, n=66).

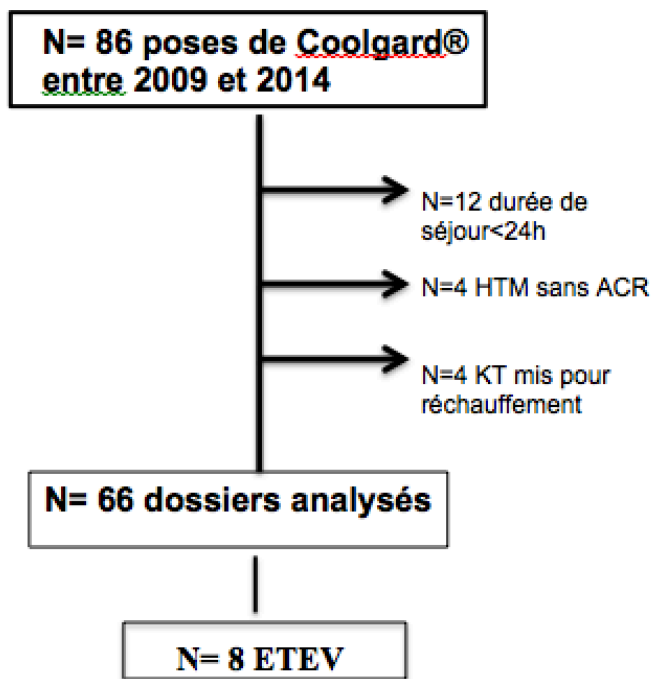


Figure 1. Flow chart.

B. Caractéristiques des patients inclus :

Les caractéristiques cliniques des patients et leur répartition dans chaque groupe sont détaillées dans le tableau 1. La population globale étudiée est d'âge moyen 57 ± 17 ans, à forte prédominance masculine (71%), et de score IGS II élevé (63 ± 15). Les populations des trois groupes sont comparables en terme d'âge, de sexe, de gravité (évaluée par le score IGS II).

La population est à haut risque cardiovasculaire, avec une forte prévalence des facteurs de risque classiques: le tabagisme (55%), l'HTA (44%), l'obésité (32%), le diabète (19%), et la dyslipidémie (18%). Par ailleurs, 20% des patients étaient suivis pour une cardiopathie ischémique, et 31% étaient sous traitement antiagrégant plaquettaire. Seulement 11 (6%) des 198 patients avaient un antécédent connu de thrombose veineuse profonde, et 6 (3%) un antécédent connu d'embolie pulmonaire.

Les populations divergent sur deux critères: le pourcentage de patients sous catécholamines et le traitement par héparine préventive, au cours de l'hospitalisation. Lors de leur prise en charge en réanimation 92% des patients du groupe 1 ont été traités par catécholamines au cours de leur séjour en réanimation, 83% dans le groupe 2, mais seulement 55% des patients du troisième groupe ($p < 0,0001$). Par ailleurs, une anticoagulation préventive par héparine a été prescrite chez 95% des malades du groupe 1, 80% dans le groupe 2 et 82% dans le groupe 3 ($p = 0,023$ IC95%).

Tableau 1 : Caractéristiques des malades

Variables	Groupe 1 n=66	Groupe 2 n=66	Groupe 3 n=66	p
Age (années), moyenne±DS	52±18	57±16	60±15	0,22
Homme, n(%)	51(77)	42(64)	49(74)	0,189
IGS II, moyenne±DS	64±15	65±18	60±8	0,153
SOFA, moyenne±DS	10±2	12±3	10±3	0,09
IMC≥30kg/m ² , n(%)	19(28)	25 (38)	19(29)	0,433
HTA, n(%)	22(33)	31 (47)	34 (52)	0,091
Dyslipidémie, n(%)	10(15)	11 (16)	15(23)	0,49
Diabète, n(%)	9 (13)	13 (20)	16(24)	0,3
Tabac, n(%)	30(45)	36 (55)	37(56)	0,419
Cancer, n(%)	5(7)	9 (25)	14(22)	0,072
Cardiopathie ischémique, n(%)	11(16)	12 (18)	16(24)	0,511
AVC, n(%)	3(5)	5 (8)	10(15)	0,092
Antécédents de MVTE :				
TVP, n(%)	2(3)	3 (5)	7(11)	0,155
EP, n(%)	1(2)	2 (3)	3(5)	0,597
Antiplaquettaires, n (%)	15(23)	20 (30)	27(41)	0,077
Catécholamines, n (%)	61(92)	55(83)	36(55)	0,0001
Anticoagulation préventive, n(%)	63(95)	53(80)	54(82)	0,023
Leucocytes (10 ³ cellules.mm ⁻³)	17± 11	15±9	14±7	0,102
Plaquettes (10 ³ cellules.mm ⁻³),	238±90	213± 120	223±126	0,362
TP (%), moyenne±DS	71±20	64±23	33±9	0,126
TCA patient (s), moyenne±DS	32±15	36±18	63±28	0,204

Les valeurs sont exprimées sous forme d'effectifs et de proportions ou moyenne ± déviation standard (DS)

n = nombre de patients. IGS II = Indice de Gravité Simplifié II; IMC = Indice de Masse Corporelle ; TP = Temps de Prothrombine ; TCA = Temps de Céphaline Activé.

C. Critère de jugement principal:

Les résultats du critère de jugement principal (survenue d'un événement thromboembolique durant l'hospitalisation) et des critères de jugement secondaires sont présentés dans le tableau 2.

Dans la population des patients refroidis par Coolgard[®] (groupe1), 8 malades ont présenté un événement thromboembolique veineux (ETEVE) soit une incidence de 12%, bien que 95% des malades étaient anticoagulés de façon préventive. On a diagnostiqué chez 5 malades, une thrombose veineuse profonde homolatérale au cathéter Coolgard[®] et chez trois autres malades, une embolie pulmonaire. Les caractéristiques de ces malades sont détaillées dans le tableau 3. La maladie veineuse thromboembolique n'a pas été recherchée de façon systématique, seulement 15% des patients du groupe 1 ont eu un écho-doppler veineux et 21% un angioscanner thoracique. Dans le groupe 2, le nombre d'événements thromboemboliques est de quatre (6%) : trois cas de thrombose veineuse profonde et un seul cas d'embolie pulmonaire. Dans le groupe 2, 80% des patients sont sous anticoagulation préventive ; 9% des malades du groupe 2 ont eu un doppler et 33% ont eu un angioscanner.

Enfin, dans le groupe 3, il est rapporté deux cas de thromboses veineuses profondes et aucune embolie pulmonaire, soit une incidence d'ETEVE de 3%. La maladie veineuse thromboembolique a été dépistée par doppler ou angioscanner pour respectivement 7,6% et 31,8% des patients du groupe 3.

La survenue d'ETEVE dans le groupe 1 est donc quatre fois plus élevée que dans le groupe 3, et deux fois plus élevée que dans le groupe des ACR non refroidis par DRIV (groupe 2). Le groupe 1 regroupe le plus grand nombre d'ETEVE bien que 95% de sa population ait reçu une anticoagulation préventive. On retrouve une tendance nette à l'augmentation du nombre d'ETEVE dans le groupe 1 par rapport aux deux autres groupes, cette différence n'est cependant pas significative ($p=0,116$).

Les patients du groupe 1 ont présenté plus d'ETEVE graves avec trois TVP extensives à la (VCI) versus aucun des patients des deux autres groupes.

Tableau 2: critères de jugement principal et secondaires :

	Groupe 1 n=66	Groupe 2 n=66	Groupe 3 n=66	p-value
Critère de jugement principal :				
Evènement thromboembolique, n(%)	8 (12.1)	4 (6.1)	2(3.0)	0,116
TVP, n(%)	5(7,6)	3 (4.5)	2(3.0)	0,47
EP, n(%)	3 (4.5)	1 (1.5)	0 (0)	0,16
Critères de jugement secondaires				
Mortalité J=28, n(%)	46 (69.7)	38(57.6)	16(24.2)	<0,0001
Durée séjour (jours), moyenne± DS	10±12	15±18	9± 8	0,025

Les valeurs sont exprimées sous forme d'effectifs et de proportions ou moyenne± déviation standard (DS)

TVP= thrombose veineuse profonde ; EP=embolie pulmonaire

Tableau 3 : Caractéristiques des thromboses du groupe 1

Age (ans)	Sexe H/F	Rythme initial	No flow (min)	Low flow (min)	Dose adré (mg)	Durée insertion DIVR (h)	Délai antico (h)	Délai diag (j)	ETEV	DC J28	
1	61	H	FV	0	40	15	49	0	4	TVP+VCI	DC
2	24	H	AS	5	25	1	34	29	3	EP	-
3	51	H	AS	5	20	2	91	73	5	EP	DC
4	20	H	FV	5	10	1	59	13	8	TVP+VCI	-
5	66	H	AS	0	15	3	36	216	2	TVP	DC
6	44	H	AS	10	15	0	55	15	9	TVP+VCI+EP	-
7	33	F	AS	0	70	6	48	NA	2	TVP+VCI	DC
8	53	H	FV	7	5	2	42	62	10	EP	-

FV = fibrillation ventriculaire ; AS = asystolie ; H= homme ; F = femme ; adré = adrénaline ; antico= anticoagulation préventive ; DC=décès ; TVP= thrombose veineuse profonde ; EP= embolie pulmonaire ; VCI= veine cave inférieure

D. Evaluation des critères de jugement secondaires :

La mortalité au 28^{ème} jour est significativement plus élevée dans le groupe 1 (70%) par rapport aux groupes 2 (58%) et groupe 3 (24%), $p < 0,001$.

La durée moyenne de séjour diffère entre les trois groupes : elle est de 10±12 jours dans le groupe 1, 15±18 jours dans le groupe 2, et 9±8 jours dans le troisième ($p < 0,025$). Plus précisément cette différence existe entre le 2^{ème} et le 3^{ème} groupe ($p = 0,027$). Les patients des deux groupes de population en ACR (groupe 1 et 2) ont des durées de séjour similaires ($p = 0,158$).

E. Caractéristiques des patients en ACR :

Les caractéristiques des patients ayant eu un ACR sont regroupées dans le tableau 4.

Malgré notre volonté de présenter deux groupes qui ne différaient que par leur mode de refroidissement, l'absence de randomisation et le caractère rétrospectif de notre démarche font que les deux populations d'ACR ne sont pas strictement identiques.

Le groupe 1 regroupe une très grande majorité d'ACR extra-hospitaliers ; 25% des malades présentaient un rythme choquable à la prise en charge. Les durées de réanimation étaient plus longues et la mortalité de ce groupe très élevée (70%).

Les patients du groupe 2 rassemblent à la différence des ACR intra-hospitaliers, souvent survenus devant des soignants ce qui explique des durées de no flow et low flow plus courtes. Ces malades n'ont pas été refroidis par DIVR et la température moyenne sur les premières 24h est significativement plus élevée que dans le groupe 1 (34 ± 1 vs 35 ± 2 , $p < 0,0001$). La mortalité du groupe 2 reste élevée avec 58% de décès.

Tableau 4 : Comparaison des populations en ACR

variables	Groupe 1 n=66	Groupe 2 n=66	p
ACR extra-hospitalier, n(%)	50(76)	27(41)	P<0,0001
No Flow (mn), moyenne ±DS	11±11	3±6	P<0,0001
Low Flow (mn), moyenne± DS	19±12	12±10	P=0,0005
Rythme initial choquable, n(%)	17(25)	6(9)	0,02
Adrénaline (mg), moyenne±DS	4±4	3±3	0,28
Lactates, mmol .L ⁻¹ moyenne±DS	8±5	7±5	0,75
Température (°C), moyenne±DS	34±1	35±2	<0,0001
Durée hospitalisation, moyenne±DS	10±12	15±18	0,09
Mortalité J28, n(%)	46 (70)	38 (58)	0,2

Les valeurs sont exprimées sous forme d'effectifs ou moyennes ± déviation standard (DS) ; ACR= arrêt cardio-respiratoire

VI. DISCUSSION

Dans la prise en charge des patients survivants à un arrêt cardiaque extra hospitalier, si l'hypothermie thérapeutique modérée est actuellement recommandée pour obtenir une neuroprotection efficace, il n'existe pas de consensus quant à la technique à utiliser pour l'obtenir. Le refroidissement intravasculaire a montré sa supériorité et sa sûreté par rapport aux systèmes de refroidissement externes: induction rapide de l'hypothermie, stabilité de la température, maîtrise du réchauffement [37-39]. Ce dispositif ne limite pas l'accès au malade pour le personnel médical et paramédical, sa pose ne retarde pas l'induction de l'hypothermie. Les complications de ce type cathéter pourraient être les mêmes que les cathéters centraux : infection liée au cathéter, hématome au point de ponction, thrombose. Dans la littérature, les thromboses liées aux cathéters veineux centraux sont de l'ordre de 2% à 26% ([40, 41]). Dans 33% à 59% des cas elles sont asymptomatiques; une embolie pulmonaire secondaire à une thrombose du cathéter se développe dans 15% à 35% [40]. Dans le contexte d'hypothermie initiée en post-ressuscitation, les complications attendues seraient plutôt d'ordre hémorragique, de ce fait les premières études sur les complications des DIVR ne s'intéressaient pas à la survenue d'événement thromboembolique[38]. Or, l'introduction de matériel intravasculaire, qui plus est chez les patients dans le post ACR où l'hémostase est profondément perturbée, pourrait s'associer à un risque thrombotique accru qui pourrait lui même impacter le pronostic de ces patients et leur durée d'hospitalisation.

Ce travail a cherché à étudier l'impact des systèmes intravasculaires de refroidissement sur le risque thrombotique et plus particulièrement sur le risque de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires.

A. Critère de jugement principal :

Le résultat principal de ce travail est que l'utilisation de systèmes de refroidissement intravasculaires est associée à un risque important d'évènements thromboemboliques (12%). Il est important de préciser que ce chiffre est probablement sous évalué car cette analyse rétrospective ne comprenait pas de vérification systématique de la circulation veineuse profonde ni de la vascularisation artérielle pulmonaire. Dans la littérature, après une large utilisation de ce type de cathéters, parallèlement aux recommandations sur le refroidissement dans l'ACR [31], de nombreux cas cliniques sont venus rapporter la survenue de thromboses veineuses extensives

dans le réseau cave inférieur et jusqu'à l'oreillette droite, après cathétérisme par un DIVR [42, 43]. Il s'agissait de thromboses graves venant péjorer le pronostic de malades dont l'évolution à court terme est déjà défavorable. L'analyse de nos dossiers retrouve des cas similaires, avec 4 malades présentant des thromboses veineuses profondes étendues à la VCI, dont une compliquée d'une embolie pulmonaire massive ayant entraîné le décès. (Tableau 3). Maze et col sont les premiers à s'être intéressés aux thromboses sur cathéters de refroidissement dans l'ACR en 2014. Sur une cohorte de taille comparable à notre groupe 1 (61 cas), ils ont observé 9 ETEV, soit une incidence de 14,7% [44] tout à fait similaire à celle rapportée dans notre travail (12%). La population de l'étude de Maze et al. était cependant différente de la notre car elle n'intégrait que des ACR extrahospitaliers de causes cardiaques alors que dans notre série ce taux est seulement de 76%. Par ailleurs, dans cette étude une diminution significative du taux d'ETEV chez les patients sous héparine à dose efficace ($p < 0,02$) était retrouvée [44]. Dans notre cohorte, plus particulièrement dans le groupe 1, 95% des patients étaient sous héparinothérapie préventive. Il semble prématuré d'indiquer une anticoagulation efficace chez chacun des patients refroidis par DIVR, mais se pose la question d'un dépistage plus systématique et précoce de ces thromboses veineuses. Dans notre étude, seulement 15% des patients du groupe 1 ont eu une échographie doppler, 21% un angio-scanner. La réalisation d'une échographie doppler est un examen non invasif, réalisable au lit du malade, dont l'apprentissage par un réanimateur est rapide (échographie des 4 points). Ce dépistage pourrait trouver sa place avant le retrait du dispositif, afin d'éviter une embolie massive.

Le taux d'ETEV du groupe 1 est deux fois supérieur au groupe 2 et quatre fois supérieur au groupe 3, mais n'est pas significative. Les populations étant différentes malgré des indices de gravité voisins, il est difficile d'établir une conclusion ferme et définitive sur la base de cette comparaison. Ces résultats sont cependant encourageants, montrant la forte incidence (sous estimée) de la maladie veineuse thromboembolique dans la population refroidie par DRIV. Ils permettent de poser les bases d'une étude randomisée comparant système de refroidissement intra et extra vasculaire chez des patients ayant tous présenté un ACR extra hospitalier. La détection de la maladie thromboembolique veineuse serait systématique par échographie doppler et/ou angioscanner thoracique.

Entre les groupes 1 et 2, moins dissemblables, les ETEV sont plus élevés dans le groupe refroidi par DRIV (12% vs 6%; $p = 0,36$), la valeur de « p » n'atteignant pas la significativité. Le groupe 1 représente une population d'ACR extra-hospitalier, systématiquement refroidie à 33°C, avec des

durées de « no flow » et « low flow » plus longues (tableau 3) et une mortalité très élevée (70%). Elle est néanmoins comparable aux données récentes de la littérature dans ce domaine. Un travail récent portant sur l'étude des morts subites réanimées en région parisienne entre 2011 et 2013 retrouve une population similaire au groupe 1 : des patients masculins (69%), d'âge moyen 65 ans, 23% avaient un rythme initial choquable, la dose moyenne d'adrénaline administrée est de 5mg [45]. Au total les auteurs ont recensé 6165 arrêts cardiaques extra-hospitaliers, dans Paris et sa petite couronne. Seulement 62% ont été réanimés, 22% admis à l'hôpital vivants et 7,5% sont sortis d'hospitalisation avec un bon pronostic neurologique (CPC 1),[45]. Le groupe 2 représente une population à plus forte prédominance d'ACR intra-hospitalier (59%) avec pour conséquence des durées « no flow » et « low flow » plus courtes, une mortalité moins lourde (58%) et une durée de séjour fortement majorée dans le groupe 2. Peu d'études se sont intéressées à l'arrêt cardiaque intra-hospitalier, à sa cause et à son pronostic. Selon les études la mortalité est très variable avec une survie moyenne de 20% pouvant aller jusqu'à 42%. Cette hétérogénéité dans la survie repose sur plusieurs choses : le lieu de l'ACR ainsi que la proximité d'une équipe formée et performante qui va débiter la RCP ; les antécédents médicaux (cancer, insuffisance rénale); la présence de directives limitant la réanimation en cas d'aggravation du malade. L'étiologie de l'arrêt est bien souvent d'origine hypoxique, avec moins de 20% de rythmes choquables [46]. Dans notre groupe 2, la survie est de 42% : ce bon résultat peut être expliqué par une durée de « no flow » plutôt basse, facteur qui est corrélé dans les études à un meilleur pronostic. On retrouve une différence de température entre les groupes 1 et 2 (34,1°C vs 35,2°C, $p < 0,001$). Il s'agit des températures moyennes sur les premières 24h. Dans le deuxième groupe le refroidissement externe a été privilégié, mais tous les malades n'ont pas été refroidis. Certains patients sont arrivés en hypothermie, ils ont été maintenus dans cet état puis progressivement réchauffés, d'autres ont montré des signes de réveil précoce et n'ont pas été refroidis, certains avaient des contre-indications à l'HTM (choc hémorragique). Dans tous les cas, nos praticiens ont particulièrement veillé à éviter tout état d'hyperthermie.

Ainsi ces différences entre nos deux groupes nous empêchent d'identifier le DIVR comme seul responsable de l'augmentation du nombre de thromboses dans le premier groupe. D'autres facteurs ont pu rentrer en jeu : le syndrome post-ressuscitation responsable d'une inflammation majeure et d'une activation plaquettaire, les durées de réanimation importantes. L'hypothermie entraîne sur la coagulation une dysfonction plaquettaire, un allongement du temps de coagulation et du temps de formation du clou plaquettaire. A côté des complications hémorragiques attendues, on constate des complications thrombotiques (TVP, thromboses de stent) pour

lesquelles l'explication physiopathologique n'est pas établie.

Dès 2006, de nombreuses équipes se sont intéressées à comparer les différents systèmes de refroidissement. L'efficacité et la sûreté du dispositif intravasculaire Coolgard[®] ont été étudiées avant la généralisation de son utilisation.[38, 47]. Une équipe allemande [48] a comparé un refroidissement invasif par cathéter Coolgard[®] à un refroidissement externe par couverture refroidissante à base d'hydrogel (système Arctic Sun[®]). Sur un total de 80 malades (40 dans chaque groupe), ils ne retrouvaient pas de différence sur le pronostic neurologique. La température cible était maintenue beaucoup plus stable avec le dispositif invasif, en revanche les complications hémorragiques étaient plus élevées ($n = 17$ [43,6 %] versus $n = 7$ [17,9 %]; $p = 0,03$). Une étude Coréenne rétrospective [37] a comparé un DRIV à un dispositif externe par couverture hydrogel. Les deux groupes avaient des délais de refroidissement similaires. A la phase de réchauffement, les patients du groupe refroidissement externe présentaient plus d'hyperthermies rebonds (OR=2,49, $p = 0,02$ IC95%(1,15-1,40)) ; d'hypoglycémies (OR=2.02, $p= 0,04$ IC95% (1,04 -3,94)) et plus d'instabilité hémodynamique (OR= 1,68, $p=0,04$ IC95%(1,04- 2,71). La mortalité et le pronostic neurologique étaient les mêmes dans les deux groupes. Il n'était pas fait mention d'une majoration du risque thromboembolique.

Une étude française portant sur 594 patients en post ACR refroidis par un système externe s'est intéressée aux échecs de refroidissement de cette méthode. Elle a démasqué 30% d'échecs de refroidissement avec 191 patients qui n'ont pas atteint la température cible dans les 12 heures suivant leur admission [49]. Ainsi aucune des techniques actuellement commercialisées, qu'elles soient invasives ou non, n'est supérieure à une autre en terme de mortalité ou d'efficacité. C'est au praticien de choisir avec son équipe la solution qui lui semble la plus adaptée. Néanmoins, très peu d'études se sont intéressées aux complications thrombotiques des dispositifs intravasculaires, d'autant que dans le contexte d'hypothermie, ce sont des complications hémorragiques qui étaient attendues.

B. Evolution des recommandations:

Ces quinze dernières années, deux essais randomisés[9, 31] et une méta-analyse [50] ont affirmé le bénéfice d'une hypothermie thérapeutique modérée entre 32-34°C et pour une durée de 12h à

24h dans l'ACREH dont le rythme initial est une FV ou une TV. L'espoir suscité était tel, que par extension, l'hypothermie a été étendue à l'ensemble des ACR quelque soit le rythme initial.

Notre travail s'étend sur une longue période, entre 2009 et 2014, et les recommandations dans la prise en charge de l'ACR ont évolué, nos pratiques aussi. Actuellement plusieurs points sont encore débattus : la température cible, l'initiation de l'hypothermie en pré-hospitalier, le type de populations d'ACR qu'il faut refroidir.

Initialement, dans notre centre, tout patient victime d'ACREH d'origine cardiaque ou non était systématiquement refroidi à 33°C pendant 24h. Nos pratiques ont évolué et depuis 2014, l'HTM se limite aux ACR comateux dont le rythme initial est une FV ou une TV.

Récemment la température cible a été débattue et une étude parue en 2013 remet en cause le bénéfice d'une hypothermie à 33°C.[51], Dans leur étude Nielsen et al. étudie 939 survivants d'ACREH de cause cardiaque présumée. Ils ont été randomisés en deux groupes : HTM conventionnelle avec une température cible à 33 °C versus une hypothermie avec température cible à 36 °C. Le critère de jugement principal était la mortalité et le critère secondaire un état neurologique défavorable à 180 j évalué par le CPC score et par le score de Rankin (scores d'évaluation neurologique). Les résultats ne retrouvent pas de différence de mortalité significative entre les 2 groupes (50 % dans le groupe avec une température cible à 33 °C contre 48 % dans le groupe dont la cible était 36 °C ; p=0,51). A 180 j de suivi, 54 % des patients du groupe 33 °C étaient morts ou présentaient des séquelles neurologiques importantes contre 52 % dans le groupe 36 °C (p=0,78). Il est à noter que les rythmes observés lors de la prise en charge étaient principalement des rythmes choquables (tachycardie sans pouls ou FV) dans 80 %, alors qu'on retrouvait une asystolie dans 12 % des cas et une dissociation électromécanique dans 8 %. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de supériorité à utiliser une hypothermie avec une température cible à 33 °C comparativement à une hypothermie avec une cible plus élevée à 36 °C chez les survivants d'ACREH comateux au décours de la ressuscitation. Néanmoins la température corporelle dans le post- ACR doit être régulée, l'hyperthermie reste délétère.

En ce qui concerne la mise en œuvre de l'hypothermie thérapeutique, l'utilisation précoce de solutés refroidis permet d'atteindre plus rapidement la température cible de 33°C [52] ; cependant il ne semble pas exister de bénéfice en terme de pronostic neurologique à débiter l'hypothermie en pré-hospitalier.[53].

Enfin, faut-il continuer à refroidir toutes les populations d'ACR : rythme choquable (FV

ou TV sans pouls) versus rythme non choquable (asystolie, dissociation électromécanique) ? Les résultats des études sur cette donnée sont contradictoires. Certaines études [32] retrouvent un effet délétère de l'HTM dans le groupe ayant un rythme non choquable. A contrario, la méta-analyse menée par l'équipe de Kim.Y regroupe les données de 7 études non randomisées et de deux études randomisées. Elle retrouve un bénéfice en termes de pronostic neurologique et de mortalité de l'HTM dans le groupe des patients en asystolie. Ils expliquent ces résultats par le fait que quelque soit le rythme initial, l'HTM agit sur les lésions secondaires à l'ischémie-reperfusion [54]. Peu d'études se sont intéressées au sous-groupe des patients avec un rythme non choquable initial en termes de pronostic neurologique à la sortie mais aussi sur le long terme.

C. Limites :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective qui présente de ce fait de nombreuses limites. Tout d'abord un biais de sélection des malades. L'absence de randomisation des populations, rend nos deux populations d'ACR (groupe 1 et 2) différentes. On retrouve une tendance à l'augmentation du nombre d'événements thromboemboliques dans le groupe 1 par rapport au groupe 2 (50% d'ETEVE) mais cette différence n'est pas statistiquement significative, probablement en raison d'un manque de puissance.

Le choix du critère principal était pertinent et adapté à la question posée. Néanmoins cette information a été recueillie à partir de dossiers informatisés ou archivés, entraînant un biais d'information et de mesure. En effet, dans aucun des trois groupes la recherche d'événement thromboembolique n'a été systématique. Celle-ci n'est intervenue que lorsqu'elle était pertinente dans l'histoire et l'évolution clinique du patient. L'incidence d'événement thromboembolique a probablement été minorée dans les trois populations.

VII. CONCLUSION :

Ce travail s'est intéressé aux complications thromboemboliques veineuses observées chez les patients en ACR refroidis par DIVR. Nos résultats retrouvent une augmentation du nombre d'ETEV dans le groupe refroidi par un dispositif intravasculaire. Bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative dans cette analyse rétrospective d'effectifs réduits, ce résultat amène à réévaluer le risque thromboembolique des patients refroidis dans le post ACR.

Ce travail soulève un problème important de sécurité jusqu'alors sous estimé lors de la réalisation de l'HTM par un DIVR. Des modifications simples dans notre utilisation de ce dispositif pourraient être bénéfiques. Tout d'abord limiter le temps d'insertion du dispositif et le retirer dès que le malade est réchauffé. Dans un second temps, effectuer un contrôle systématique par échographie doppler, avant le retrait du dispositif pour éviter la mobilisation d'un thrombus dans la circulation pulmonaire.

En l'absence de recommandations claires sur le type de refroidissement (externe ou interne) à appliquer dans l'ACR, il serait intéressant de confirmer ou d'infirmer cette tendance par une étude prospective, randomisée et contrôlée.

VIII. REFERENCES

1. Atwood, C., et al., *Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe*. Resuscitation, 2005. **67**(1): p. 75-80.
2. Luepker, R.V., et al., *Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute*. Circulation, 2003. **108**(20): p. 2543-9.
3. Adabag, A.S., et al., *Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors*. Nat Rev Cardiol, 2010. **7**(4): p. 216-25.
4. Myerburg, R.J. and M.J. Junttila, *Sudden cardiac death caused by coronary heart disease*. Circulation, 2012. **125**(8): p. 1043-52.
5. Go, A.S., et al., *Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2013. **127**(1): p. e6-e245.
6. Dumas, F., et al., *Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry*. Circ Cardiovasc Interv, 2010. **3**(3): p. 200-7.
7. Anyfantakis, Z.A., et al., *Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest*. Am Heart J, 2009. **157**(2): p. 312-8.
8. Olasveengen, T.M., et al., *Is CPR quality improving? A retrospective study of out-of-hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2007. **75**(2): p. 260-6.
9. Hypothermia after Cardiac Arrest Study, G., *Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 549-56.
10. Jouglu, E., et al., *[Socio-economic differences in mortality]*. Rev Prat, 2004. **54**(20): p. 2228-32.
11. Dumas, F., et al., *Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(1): p. 21-7.

12. Herlitz, J., et al., *Characteristics of cardiac arrest and resuscitation by age group: an analysis from the Swedish Cardiac Arrest Registry*. Am J Emerg Med, 2007. **25**(9): p. 1025-31.
13. Nichol, G., et al., *Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome*. JAMA, 2008. **300**(12): p. 1423-31.
14. Muntean, C., et al., *[Cardiac arrest outside hospital: initial and subsequent cardiological management]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 2005. **98**(2): p. 87-94.
15. Reinier, K., et al., *Socioeconomic status and incidence of sudden cardiac arrest*. CMAJ, 2011. **183**(15): p. 1705-12.
16. Pochmalicki, G., et al., *[Management of sudden death in a semi-rural district, Seine-et-Marne: the DEFI 77 study]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 2007. **100**(10): p. 838-44.
17. Valenzuela, T.D., et al., *Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model*. Circulation, 1997. **96**(10): p. 3308-13.
18. Waalewijn, R.A., et al., *Survival models for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and the paramedic*. Resuscitation, 2001. **51**(2): p. 113-22.
19. Larsen, M.P., et al., *Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model*. Ann Emerg Med, 1993. **22**(11): p. 1652-8.
20. Bougouin, W., et al., *Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC)*. Intensive Care Med, 2014. **40**(6): p. 846-54.
21. Nolan, J.P., et al., *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary*. Resuscitation, 2010. **81**(10): p. 1219-76.
22. Field, J.M., et al., *Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. Circulation, 2010. **122**(18 Suppl 3): p. S640-56.
23. Negovsky, V.A., *Postresuscitation disease*. Crit Care Med, 1988. **16**(10): p. 942-6.
24. Nolan, J.P., et al., *Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the*

- Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke (Part II)*. *Int Emerg Nurs*, 2010. **18**(1): p. 8-28.
25. Schneider, A., et al., *[Post-resuscitation syndrome. Role of inflammation after cardiac arrest]*. *Anaesthetist*, 2012. **61**(5): p. 424-36.
 26. Olasveengen, T.M., et al., *Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial*. *JAMA*, 2009. **302**(20): p. 2222-9.
 27. Polderman, K.H., *Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence*. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(4): p. 556-75.
 28. Vaagenes, P., et al., *Cerebral resuscitation from cardiac arrest: pathophysiologic mechanisms*. *Crit Care Med*, 1996. **24**(2 Suppl): p. S57-68.
 29. Rothman, S.M. and J.W. Olney, *Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage*. *Ann Neurol*, 1986. **19**(2): p. 105-11.
 30. Xu, S.Y., et al., *Intermittent hypothermia is neuroprotective in an in vitro model of ischemic stroke*. *Int J Biol Sci*, 2014. **10**(8): p. 873-81.
 31. Bernard, S.A., et al., *Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(8): p. 557-63.
 32. Dumas, F., et al., *Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry*. *Circulation*, 2011. **123**(8): p. 877-86.
 33. Straub, A., et al., *Evidence of platelet activation at medically used hypothermia and mechanistic data indicating ADP as a key mediator and therapeutic target*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011. **31**(7): p. 1607-16.
 34. Chun-Lin, H., et al., *Effects of therapeutic hypothermia on coagulopathy and microcirculation after cardiopulmonary resuscitation in rabbits*. *Am J Emerg Med*, 2011. **29**(9): p. 1103-10.
 35. Johnston, T.D., Y. Chen, and R.L. Reed, 2nd, *Functional equivalence of hypothermia to specific clotting factor deficiencies*. *J Trauma*, 1994. **37**(3): p. 413-7.
 36. Rohrer, M.J. and A.M. Natale, *Effect of hypothermia on the coagulation cascade*. *Crit Care Med*, 1992. **20**(10): p. 1402-5.
 37. Oh, S.H., et al., *An observational study of surface versus endovascular cooling techniques in cardiac arrest patients: a propensity-matched analysis*. *Crit Care*, 2015. **19**(1): p. 85.

38. Holzer, M., et al., *Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach*. Stroke, 2006. **37**(7): p. 1792-7.
39. Gillies, M.A., et al., *Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques*. Resuscitation, 2010. **81**(9): p. 1117-22.
40. McGee, D.C. and M.K. Gould, *Preventing complications of central venous catheterization*. N Engl J Med, 2003. **348**(12): p. 1123-33.
41. Merrer, J., et al., *Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial*. JAMA, 2001. **286**(6): p. 700-7.
42. Lau, E., C. Bajzer, and V. Menon, *Inferior vena cava thrombus associated with intravascular cooling catheter*. Resuscitation, 2010. **81**(11): p. 1457-8.
43. Jung, Y.H., et al., *Early onset of cooling catheter-related right atrial thrombus following cardiac arrest*. Am J Emerg Med, 2013. **31**(4): p. 761 e3-5.
44. Maze, R., et al., *Endovascular cooling catheter related thrombosis in patients undergoing therapeutic hypothermia for out of hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2014. **85**(10): p. 1354-8.
45. Bougouin, W., et al., *Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in greater Paris*. Intensive Care Med, 2014. **40**(6): p. 846-54.
46. Chan, P.S., et al., *Long-term outcomes in elderly survivors of in-hospital cardiac arrest*. N Engl J Med, 2013. **368**(11): p. 1019-26.
47. Al-Senani, F.M., et al., *A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest*. Resuscitation, 2004. **62**(2): p. 143-50.
48. Pittl, *Invasive versus non-invasive cooling after in- and out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial*. Clinical Research in Cardiology, 2013. **Volume 102**, (8): p. 607-614.
49. Ricome, S., et al., *Predictors of external cooling failure after cardiac arrest*. Intensive Care Med, 2013. **39**(4): p. 620-8.
50. Holzer, M., et al., *Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis*. Crit Care Med, 2005. **33**(2): p. 414-8.
51. Nielsen, N., et al., *Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2013. **369**(23): p. 2197-206.

52. Bernard, S.A., et al., *Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest**. Crit Care Med, 2012. **40**(3): p. 747-53.
53. Kim, F., C. Maynard, and G. Nichol, *Prehospital therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest--reply*. JAMA, 2014. **311**(21): p. 2233-4.
54. Kim, Y.M., et al., *Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies*. Resuscitation, 2012. **83**(2): p. 188-96.

IX. ANNEXES

Annexe 1. Cathéter de refroidissement intravasculaire, dispositif Coolgard®



Annexe 2. Score Cerebral Performance Category (CPC)

Utilisé pour l'appréciation du devenir des patients ayant présenté une souffrance cérébrale sévère.

Safar.P et al, *Hosp Pract (Hosp Ed)*. 1981 Feb;16(2):67-72.

CPC 1	BON	conscient et orienté avec des fonctions cognitives normales.
CPC 2	MODERE	conscient avec des séquelles neurologiques modérées, autonomie pour les activités quotidiennes.
CPC 3	SEVERE	conscient avec de lourdes séquelles neurologiques, dépendance pour les activités quotidiennes.
CPC 4	COMATEUX	état végétatif persistant.
CPC 5	MORT CEREBRALE	décès

Annexe 3. Score de Rankin modifié

Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C et al. (1991) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54 (12): 1044–1054

SCORE	DESCRIPTION
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapables d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

Annexe 4. Définition de l'Indice de Gravité Simplifié (IGS II)

L'indice de gravité simplifié (IGS) II est un système simplifié d'évaluation de la gravité globale des patients hospitalisés en unité de soins intensifs (USI) ou en réanimation. Il est fondé sur la valeur des constantes physiologiques, l'âge, les antécédents et le type de pathologie. On utilise aujourd'hui la version II à 15 paramètres, qui permet de donner un score de gravité et de calculer un risque de décès hospitalier pour une équation de régression logistique. Cette version a été établie à partir d'une base de données nord-américaine et européenne de 13152 patients de 137 services de réanimation. Le score varie entre 0 et 194.

JL Vincent et al. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Âge (an)												≤ 40						40-59				60 70 75	69 74 79			> 80	
FC (b · min ⁻¹) ¹⁾			40													120-159		> 160									
PAS (mmHg)	> 70						70 99					100 120		> 200													
T (°C)												< 39			> 39												
PaO ₂ /FIO ₂ Si VA/CPAP				< 100	100-99	> 200																					
Diurèse L · j ⁻¹	< 0,5							0,5-0,99				≥ 1															
Urée mmol · L ⁻¹												< 10						10-29,9								> 30	
g · L ⁻¹												0,6						0,6-1,79								> 1,8	
Globules blancs /1 000	< 1,0											1,0-19,9			> 20												
Kaliémie mmol · L ⁻¹										< 3	3,0-4,9				> 5												
Natrémie mmol · L ⁻¹							< 125					125-144		≥ 145													
HCO ₃ mmol · L ⁻¹						< 15			15-19			≥ 20															
Bilirubine mmol · L ⁻¹												< 68,4				68,4-102										> 102	
mg · L ⁻¹												< 40														> 60	
Glasgow (points)	< 6 6 à 8				9 à 10							14-15															
Maladies chroniques																											
Type d'admission												Chirurgie programmée				Médical		Chirurgie urgente								Métastases Hématologie	sida
Total																											