



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**IMPACT DE L'HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE SUR LA FRACTION
D'EJECTION VENTRICULAIRE GAUCHE DES PATIENTS HOSPITALISES
POUR ARRET CARDIO-CIRCULATOIRE COMPLIQUANT UN INFARCTUS
DU MYOCARDE**

Présentée et soutenue publiquement le 8 Juillet 2014 à 14h00
au Pôle Recherche

Par Usman MOHAMMAD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur BAUTERS Christophe

Assesseurs :

Madame le Professeur SAULNIER Fabienne

Monsieur le Professeur LAMBLIN Nicolas

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur LEMESLE Gilles

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Table des matières

RESUME.....	11
INTRODUCTION.....	12
A- Arrêt Cardio-circulatoire, délai de réanimation, syndrome d'ischémie-reperfusion.....	12
1-Epidémiologie.....	12
2-Syndrome d'ischémie-reperfusion au niveau cérébral.....	13
3-Syndrome d'ischémie-reperfusion au niveau cardiaque.....	14
4-Conséquences hémodynamiques, le choc post arrêt cardio-circulatoire.....	18
B- Hypothermie thérapeutique.....	19
1-Définition.....	19
2-Bénéfice sur le pronostic neurologique.....	19
3-Hypothermie thérapeutique, fonction ventriculaire gauche et taille d'infarctus....	21
- Mise au repos myocardique.....	23
- Survie des myocytes.....	23
- L'hypothermie dans le syndrome coronarien aigu.....	25
4-Hypothermie thérapeutique et hémodynamique.....	26
- L'hypothermie thérapeutique et l'état de choc post arrêt cardio-circulatoire.....	26
- L'hypothermie thérapeutique et état de choc cardiogénique sans arrêt cardio-circulatoire.....	27
MATERIELS ET METHODES.....	32
A- Objectifs de l'étude.....	32
B- Population et design.....	32
C- Hypothermie thérapeutique.....	34

<i>D- Recueil des données</i>	34
<i>E- Définition</i>	35
<i>F- Analyses statistiques</i>	35
RESULTATS	37
<i>A- Population</i>	37
<i>B- Impact de l'hypothermie thérapeutique sur les paramètres hémodynamiques</i>	39
<i>C- Impact de l'hypothermie thérapeutique sur la récupération myocardique</i>	42
1-Paramètres associés à la FEVG initiale.....	42
2-Population utilisée pour le paramètre FEVG J5-J7.....	42
3-Paramètres associés à la récupération myocardique : Impact de l'HT.....	44
DISCUSSION	46
<i>A- Impact de l'hypothermie thérapeutique sur les paramètres hémodynamiques</i>	46
<i>B- Impact de l'hypothermie thérapeutique sur l'amélioration de la FEVG à J5-J7</i>	47
<i>C- Limites de l'étude</i>	53
CONCLUSION	55
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	56

RESUME

Introduction :

Chaque année, 30.000 à 50.000 nouveaux cas d'arrêts cardio-circulatoires (ACC) surviendraient en France. L'Hypothermie Thérapeutique (HT) permet de réduire les complications liées au syndrome d'ischémie-reperfusion au niveau cérébral mais aussi cardiaque. De nombreuses études chez l'animal et chez l'homme ont montré la capacité de l'HT à supprimer simultanément plusieurs voies pathologiques au niveau cardiaque. Nous avons donc voulu étudier l'impact de l'HT sur la FEVG à une semaine chez des patients présentant un ACC compliquant un syndrome coronaire aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST.

Méthode :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective portant sur 209 patients ayant présenté un ACC ressuscité arrivés vivants au centre hospitalier régional et universitaire de Lille entre 2009 et 2012. Parmi eux, 45 patients se présentant dans un contexte d'ACC compliquant un SCA avec sus-décalage du segment ST ont été inclus. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact de l'HT sur le degré de récupération de la FEVG entre J5 et J7.

Résultat :

Les patients ayant eu une HT avaient une FEVG à 52% à J5-J7 contre 41% pour ceux n'ayant pas eu d'HT ($p=0,010$). Dans le groupe FEVG à J5-J7 $>50\%$ (valeur médiane), 90% des patients ont bénéficié d'une HT contre 40% dans le groupe FEVG à J7 $\leq 50\%$ ($p=0,022$). De plus, Les patients ayant eu un délai d'hypothermie efficace (DHE) <2 heures avaient une FEVG à J5-J7 à 55% contre 48% pour ceux avec un DHE >2 heures et 41% pour ceux sans HT ($p=0,050$). En analyse multivariée, les facteurs associés à la récupération de la FEVG à J5-J7 étaient l'HT (OR : 6,545 ; IC 95% [1,170 - 36,608] ; $p= 0,008$), la FEVG à J1 (OR : 5,200 ; IC 95% [1,317 - 20,539] ; $p=0,002$) et le pic de troponines (OR : 1,161 ; IC 95% [0,629 – 2,154] ; $p=0,02$).

Conclusion :

L'HT était significativement associée avec une récupération myocardique plus importante et un DHE court permettait d'améliorer encore ce bénéfice. L'existence de cette amélioration sous HT et sa qualité traduirait la prépondérance du « stunning » comme mécanisme principal de la dysfonction ventriculaire gauche observée lors de la prise en charge initiale des ACC.

INTRODUCTION

A- Arrêt Cardio-circulatoire, délai de réanimation, syndrome d'ischémie-reperfusion

1- Epidémiologie

L'arrêt cardio-circulatoire (ACC) demeure un problème majeur de santé publique tant par sa fréquence que par son pronostic péjoratif. Chaque année, 30.000 à 50.000 nouveaux cas de morts subites, le plus souvent extrahospitalières, surviendraient en France soit près de 130 par jour. L'incidence est de 0.55/1000 habitants. Parmi les patients dont l'ACC a été réanimé avec succès, moins de 10 % sortent de l'hôpital avec peu ou pas de séquelles. Le pronostic dépend essentiellement de la rapidité de la prise en charge et de la réalisation des gestes de réanimation. En effet, les chances de survie baissent de 10 % chaque minute en l'absence de réanimation, et de 3 à 4 % si une réanimation est entreprise. Le taux de survie à 1 mois est seulement de 2,5%. Selon les statistiques officielles, chaque année aux Etats-Unis, environ 100.000 personnes sont ainsi prises en charge pour une mort subite survenue en extrahospitalier. On estime généralement que le nombre réel de morts subites est deux à trois fois plus élevé. La fréquence et l'intensité des complications dépendent en grande partie du délai de prise en charge initiale, de l'efficacité des manœuvres de réanimation et du temps écoulé avant restauration d'une hémodynamique spontanée efficace. L'ACC réanimé constitue ainsi la situation clinique la plus proche chez l'homme du phénomène d'« ischémie-reperfusion » bien connu grâce aux modèles expérimentaux [1]. C'est de plus, la seule circonstance clinique qui permet de mesurer avec acuité les conséquences d'une interruption circulatoire globale, intéressant simultanément l'ensemble des tissus et organes. Les causes cardiaques représentent 80 % des étiologies. La première cause d'ACC est l'infarctus du myocarde (IDM), avec quasi systématiquement une FV initiale. La mort subite représente

50% des décès d'origine coronaire [1]. Habituellement, l'occlusion d'une artère coronaire va être l'élément déclencheur de la cascade qui va aboutir à l'ACC en passant par la constitution d'un IDM compliqué d'un trouble du rythme.

2- Syndrome d'ischémie-reperfusion au niveau cérébral

Sur le plan physiopathologique, l'hypothermie thérapeutique (HT) va permettre de réduire les complications liées au syndrome d'ischémie-reperfusion. En effet, l'un des mécanismes importants dans les lésions de reperfusion est lié au rôle des leucocytes et de l'inflammation pendant la reperfusion. Les leucocytes activés vont interagir avec les cellules endothéliales et obstruent les capillaires. Ces leucocytes activés vont produire des agents oxydants et des enzymes protéolytiques qui vont altérer la barrière hémato-encéphalique puis infiltrer les tissus cérébraux [2, 3, 4]. Associé à cela, des cytokines produites par les leucocytes vont également pénétrer le tissu cérébral et induire une inflammation tissulaire. Sur le plan moléculaire l'ischémie cérébrale et la reperfusion engagent de multiples voies indépendantes de mort cellulaire impliquant une perte de l'intégrité de la membrane, une modification de la répartition des ions, et une protéolyse progressive ; le tout favorisé par une incapacité à contrôler ces processus. Il y a alors une perte rapide de composés phosphatés à haute énergie et une dépolarisation généralisée, qui induisent la libération de glutamate. Le glutamate va, dans les neurones vulnérables, induire l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants et glutamate-réglementés. Cela engendre une augmentation importante de calcium cytosolique. Ce phénomène est aggravé par l'activation de diverses protéines (mu-calpaïne, calcineurine, et phospholipases), une protéolyse consécutive des substrats de la calpaïne (y compris spectrine et eIF4G), une activation de la NOS, et l'accumulation d'acide arachidonique libre, ce qui au final induit une diminution de calcium dans la lumière du réticulum endoplasmique et augmente le taux de calcium cytosolique [3]. Le métabolisme

oxydatif de l'acide arachidonique provoque également un afflux de radicaux libres en oxygène (ROS) en excès et la libération de NO. Ces événements conduisent à la production de peroxy-nitrite, une nitrosylation de protéines inappropriées, et une peroxydation des lipides ; ce qui conduira à endommager la membrane plasmique des neurones [5]. Tout cela induit des lésions neuronales au niveau de la membrane, une dégradation protéolytique du cytosquelette, et une altération des messages de signalisation. L'ensemble de ces phénomènes survient relativement précocement après l'ischémie cérébrale dans les différents modèles animaux [3,6].

La littérature encore fondamentale, centrée sur le délai de l'HT dans l'ischémie cérébrale, retrouve, chez la souris [3] ou le chien [6], l'apparition de lésions cérébrales suite à un ACC dès 60 minutes sans HT débutée et elles deviennent pour certaines irréversibles après 90 minutes.

3- Syndrome d'ischémie-reperfusion au niveau cardiaque

Sur le plan cellulaire, en regard du myocyte, lorsque l'apport d'O₂ s'interrompt, l'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale s'arrête au-delà d'une minute. L'utilisation des acides gras cesse et la glycolyse passe en mode anaérobie. Le pH intracellulaire chute et en un quart d'heure d'ischémie en normothermie, l'ATP disponible pour les myocytes baisse de 65%. En une vingtaine de minutes apparaissent des foyers de nécrose cellulaire irréversible. Sur le plan biochimique cela est corrélé à un taux d'ATP passant en dessous de 0.2 nmol/mg [7]. La glycolyse anaérobie fonctionne une quarantaine de minutes mais ne parvient qu'à maintenir le fonctionnement des pompes ioniques et ne peut permettre la contraction myocardique.

Lorsque le fonctionnement des pompes est à son tour dégradé, le Na⁺ rentre massivement dans la cellule du à la baisse d'activité des pompes Na⁺/K⁺-ATPases et de l'échangeur

Na^+/H^+ dont le rôle est d'extraire les ions acides. Il y a alors une surcharge sodique qui crée un œdème cellulaire massif [7]. Les canaux de la paroi mitochondriale, mitochondrial permeability transition pore (MPTP), habituellement fermés vont s'ouvrir en raison d'une ischémie sévère. La perte de son imperméabilité signe la mort de la mitochondrie : elle devient œdémateuse, son potentiel de membrane chute, ses cristae se rompent, et ses composants comme le cytochrome c et les radicaux libres sont déversés dans la cellule. Ces composants vont activer les caspases (enzymes digérant les composants cellulaires). Le cycle de Krebs s'arrête et la cellule meurt.

Pour éviter ces lésions irréversibles, une reperfusion rapide du myocarde est nécessaire et obligatoire. Cette reperfusion, cause néanmoins également des lésions cellulaires, appelées lésions de reperfusion ; elle crée un œdème massif de la cellule et des organelles intracellulaires. En effet, la reperfusion crée un gradient osmotique majeur faisant entrer l'eau et les électrolytes (Na^+ , Ca^{2+}) dans la cellule. L'œdème cellulaire, la destruction des membranes, et la libération d'enzymes cytotoxiques sont d'autant plus importants que le perfusât est riche en oxygène et en calcium [8]. Ainsi, l'arrivée brutale d'oxygène dans ce milieu chargé en radicaux libres induit la synthèse de produits hautement toxiques appelés les radicaux libres d'oxygène (ROS). On assiste parallèlement à une augmentation du taux du calcium intra cellulaire dû à une déficience de SERCA, une activation des canaux L et de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Cela cause une rigidification des myofibrilles (appelé stone heart) par le blocage des ponts actine-myosine induit par l'accumulation de Ca^{2+} dans le cytoplasme. L'ouverture des canaux MPTP, va faire effondrer le potentiel de membrane de la mitochondrie et dérégler la chaîne d'oxydo-phosphorylation.

Il y a là un paradoxe avec l'oxygène et le calcium: alors que leur absence conduit à la nécrose, leur apport lors de la reperfusion engendre également une série de phénomènes

délétères [9]. Les lésions dues à la reperfusion sont à l'origine de l'aggravation des dégâts cellulaires et comptent en cas de SCA pour moitié dans la taille finale de l'infarctus [10].

Le clinicien se retrouve en pratique confronté à quatre types de lésions parmi lesquelles on retrouve : les arythmies de reperfusion (tachycardies ventriculaires, fibrillation ventriculaire voir orage rythmique), la sidération myocardique (ou stunning), la rigidification des myofibrilles aussi appelée «cœur de pierre» non-contractile (ou stone heart), et le no-reflow, bien connu des angioplasticiens, ou impossibilité d'une revascularisation correcte à cause d'une impédance microvasculaire trop grande [10].

Les mêmes phénomènes sont retrouvés dans un contexte d'ischémie plus globale bien connus en chirurgie cardiaque. Dans les débuts de la chirurgie cardiaque les cœurs, mal protégés, étaient soumis à des lésions d'ischémie-reperfusion en rapport avec le clampage/déclampage de l'aorte. Ces myocards mal protégés présentaient une dysfonction contractile liée à des dommages soit irréversibles (nécrose), soit réversible (sidération) [11].

La protection myocardique moderne a pour but de protéger le myocarde face à ces lésions d'ischémie-reperfusion. Les deux principes fondamentaux de la cardioprotection sont de réduire l'activité électrique et contractile des myocytes. L'objectif reste une baisse de la consommation énergétique et, de ce fait une amélioration de la tolérance du myocarde à l'ischémie [11]. L'hypothermie, qui diminue le métabolisme, et la perfusion de solutés riches en potassium, qui provoquent un arrêt cardiaque sont utilisés depuis longtemps avec succès pour limiter les lésions d'ischémie-reperfusion [12].

Par ailleurs, il est remarqué la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche systématique dans un contexte post ACC sans origine cardiaque pure (arrêt hypoxique, troubles ioniques, troubles du rythmes idiopathiques, par exemple) s'installant entre la 4^e et la 24^e heure et du à une ischémie-reperfusion globale de l'ensemble de l'organisme et qui entre dans le cadre de ce que l'on nomme : syndrome post arrêt cardiaque. La physiopathologie de ce syndrome

semble être initiée par une ischémie-reperfusion touchant l'ensemble des organes et se compliquant d'une activation non spécifique de la réponse inflammatoire systémique. Lors de la phase d'ischémie correspondante au « no flow », l'absence brutale en oxygène est compensée par une adaptation des besoins métaboliques qui diminuent fondamentalement. L'équilibre est précaire et menacé si le métabolisme cellulaire reste sollicité ou si le temps d'ischémie s'allonge. Dès lors, il va y avoir une diminution franche de la synthèse d'ATP ce qui expose à une dépolarisation de la membrane cellulaire, une ouverture des canaux calciques voltage dépendants du sarcolemme et une chute du potentiel de membrane mitochondrial. Cela favorise une hausse de la concentration de calcium intra cytoplasmique responsable des lésions cellulaires. C'est ainsi qu'apparaissent les premières lésions cellulaires. La reperfusion (phase de « low flow »), est la période où la circulation d'un flux sanguin provoqué (massage cardiaque) ou spontané est rétablie. Elle est génératrice de radicaux libres oxygénés : l'anion superoxyde ($\cdot\text{O}_2^-$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$). Le radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$), très cytotoxique, est particulièrement impliqué dans les dommages des composants cellulaires aboutissant à l'apoptose cellulaire [13] : dysfonction des cytochromes, dégradation des protéines de transport membranaires, et peroxydation des lipides membranaires. La dimension inflammatoire systémique apparaît lorsque les cellules de l'endothélium vasculaires sont atteintes. Elles vont libérer des cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) de façon massive, une activation du complément, une synthèse accrue d'acide arachidonique, une expression de molécules d'adhésion leucocytaire. Cette combinaison de réactions biologiques induit une sur-activation des polynucléaires neutrophiles (PNN) à l'origine de la réponse inflammatoire. Une séquestration diffuse des PNN activés se fait au niveau de tous les organes (cœur : dysfonction myocardique aiguë ; poumons : SDRA ; rein : insuffisance rénale aiguë ; foie : cytolyse et trouble de la coagulation...) conférant à cette situation le potentiel lit d'une

défaillance multi-viscérale. Par ailleurs des taux élevés d'endotoxine plasmatiques ont été rencontrés chez les patients les plus sévères ce qui soulève l'hypothèse d'une part infectieuse associée en rapport avec des translocations bactériennes provenant d'une muqueuse digestive ischémique. Ce SIRS est souvent associé à une coagulation intravasculaire disséminée génératrices de lésions endothéliales secondaires, responsables à leur tour de micro-thromboses et d'anomalies de la perméabilité capillaire [14]. Les expériences animales d'arrêt cardiaque « reperfusés » renforcent cette idée selon laquelle il y aurait une majoration des lésions viscérales lors de la reperfusion. Ce phénomène lésionnel se maintiendrait au cours des premières heures, expliquant l'efficacité de certaines mesures thérapeutiques comme l'HT.

4- Conséquences hémodynamiques, le choc post arrêt cardio-circulatoire

Pour Negovsky et al, le choc post ACC comprend une composante cardiogénique et périphérique [17]. La défaillance myocardique est celle qui est prépondérante dans ce contexte. La dysfonction systolique est néanmoins le plus souvent réversible. Ainsi cette dysfonction ventriculaire gauche est constatée dès les premières minutes de la reprise d'une circulation spontanée et est le plus souvent complètement réversible dans les 72 heures. Les études échographiques ont démontrés une altération de la composante systolique mais aussi diastolique du ventricule gauche. Une dilatation ventriculaire gauche modérée y est souvent associée.

Laurent et al. ont décrit le profil hémodynamique du choc post ACC [18] dans une étude ayant inclus 148 patients hospitalisés suite à un ACC ressuscité : 73 d'entre eux (49%) ont évolué vers un état de choc (délai médian de 8h après la réanimation initiale). Ils ont bénéficié d'une exploration hémodynamique invasive par cathéter de Swan-Ganz. La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) angiographique était mesurée dès l'entrée des patients. Ainsi

était constaté dès les premières minutes une altération significative de la FEVG angiographique quelle que soit l'étiologie de l'ACC. En cathétérisme pulmonaire l'état de choc était caractérisé par : un débit cardiaque bas et des pressions de remplissage normales ou basses. L'index cardiaque augmentait par la suite et passait de 2,1 l/min/m² (valeur médiane à 8 heures) à 3,2 l/min/m² à 24 heures, et jusqu'à 3,7 l/min/m² à la 72e heure. Un index cardiaque bas persistant à 24 heures était associé à une augmentation de la mortalité, le plus souvent par défaillance multi viscérale. La défaillance hémodynamique n'est pas le fait unique de la dysfonction cardiaque. En effet, même si il existe une amélioration rapide et durable de la fonction cardiaque, cette étude montrait que l'utilisation des vasopresseurs et d'un remplissage important étaient nécessaires jusqu'à la 72e heure. Cela traduit une vasoplégie importante, conséquence du syndrome d'inflammation généralisé associé à la défaillance cardiaque [14].

B- Hypothermie thérapeutique

1- Définition

L'HT modérée, définie par l'obtention d'une température corporelle entre 32°C et 34°C, est bien connue pour son effet protecteur sur le cerveau en cas d'agression. L'objectif de cette thérapeutique dans l'ACC est en première intention d'optimiser le pronostic neurologique des patients. On distingue l'hypothermie légère : 36°C à 34°C, de l'hypothermie modérée : 34°C à 32°C et de l'hypothermie sévère en dessous de 32°C.

2- Bénéfice sur le pronostic neurologique

Les effets physiopathologiques de l'HT ont été étudiés sur les modèles animaux d'ACC [19]. Elle permet une diminution de l'inflammation et l'inhibition des voies provoquant l'œdème

cérébral. Sur le plan moléculaire, on note une diminution de la transcription des facteurs NFkB, TNF alpha (pro inflammatoire), MMP9 (cytokine impliquée dans l'œdème cérébral), et l'expression du NSE. Par ailleurs il y a une élévation de TIMP1 qui est un inhibiteur spécifique de l'inflammation intra cérébrale et de l'œdème cérébral. L'HT va également diminuer le métabolisme cérébral avec une diminution de la consommation du glucose et de l'oxygène, jouer dans l'activation des « cold shock proteins », diminuer le risque de thromboses et micro thromboses, ainsi que le risque épiléptogène en stabilisant la membrane cellulaire neuronale et son activité électrique.

Dans le contexte du syndrome d'ischémie-reperfusion secondaire à l'ACC ressuscité,[20] l'HT va retarder la déplétion énergétique des neurones, réduire l'acidose intra cellulaire, diminuer l'accumulation des neurotransmetteurs excito-toxiques et l'afflux de calcium intra cellulaire.[2] Elle diminue ainsi la génération de ROS impliqués dans les dommages cellulaires. Enfin, elle atténue les mécanismes liés à la dégénérescence de la barrière hémato-encéphalique et le remodelage post ischémique cérébral [20].

C'est en 2002, que deux études randomisées : une Européenne [21] et une Australienne [22] ont démontré le bénéfice clinique de l'HT. Les protocoles utilisés par ces 2 études étaient légèrement différents. L'étude Européenne, ayant inclus 273 patients, utilisait une technique de refroidissement externe pour un objectif de température corporelle de 32°C à 34°C pour une durée de 24h et tolérait un délai de mise en place de l'hypothermie efficace de 4 heures ou plus (médiane de 8 heures). Dans l'étude Australienne, les 77 patients inclus étaient traités par HT pour une durée de 12h (cible entre 32°C et 34°C). Dans cette étude le délai moyen d'obtention de la cible thérapeutique était plus court et de 2.5h. Les patients inclus dans ces 2 études avaient présenté un ACC avec un rythme initial dit « défibrillable » (tachycardies ou fibrillations ventriculaires). On note que l'un des critères d'exclusion dans ces deux études était la présence d'un état de choc cardiogénique à l'admission. Suite à ces

résultats, les recommandations actuelles de l'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCR) recommandent une HT entre 32°C et 34°C pendant 12 à 24h chez tous les patients après un arrêt cardiaque ressuscité avec persistance d'un coma quel que soit le rythme initial. Depuis ces études de nombreux registres ont également rapporté le bénéfice d'une telle stratégie thérapeutique pour la prise en charge des ACC.

Récemment une étude randomisée suédoise ayant inclus 939 patients a révélé qu'une cible thérapeutique à 36°C pourrait être suffisante pour la protection cérébrale [23]. Dans cette étude, les patients ayant bénéficiés d'une HT à 33°C ont été comparés à ceux ayant une HT plus légère à 36°C stricte. Les résultats montrent une absence de différence significative sur le critère primaire qui était la mortalité toutes causes confondues : 50% vs. 48% (HR = 1,06 ; IC95% = 0,89 – 1,28 ; p = 0,51). De même sur le critère secondaire qui était un critère composite associant un faible recouvrement neurologique ou décès à 180 jours, il n'y avait pas de différence significative : 54% vs. 52% (HR = 1,02 ; IC95% = 0,88 – 1,16 ; p = 0,78). Les conclusions de ce travail remettent en causes l'intérêt de l'HT modérée (pour lui préférer une HT légère) dans la prise en charge des ACC. En analyse plus précise, il faut remarquer que tous les patients de l'étude ont eu un contrôle strict de la température à 33°C ou 36°C dans cette étude, ce qui n'était pas le cas des études randomisées de 2002 où les groupes sans HT étaient souvent soumis à l'hyperthermie du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) post ACC. L'HT n'apporterait finalement pas un bénéfice par la baisse de la température mais par la limitation de l'hyperthermie post ACC et par la stabilisation de la température. Cette étude ne remet pas en cause les bénéfices précédemment retrouvés de l'HT mais uniquement la cible thérapeutique.

3- Hypothermie thérapeutique, fonction ventriculaire gauche et taille d'infarctus

Dans ce domaine la littérature est nettement moins prolifique. Il n'y a pas de grandes études randomisées. Les domaines de recherche sont très fondamentaux, et il existe quelques études avec de très petits effectifs sur l'impact myocardique de l'HT sur les patients admis pour un SCA avec sus décalage du segment ST avec ou sans ACC.

Le froid est connu pour inciter des réactions de stress dans de nombreux tissus, y compris la synthèse de protéines de choc thermique et la signalisation de la biogénèse mitochondriale.

C'est en chirurgie cardiaque que l'on retrouve l'expérience clinique la plus ancienne de l'usage de l'HT, de ces effets sur le myocarde et anti-inflammatoire. En effet, un SIRS post CEC va être engendré par une série d'évènements en post opératoire : l'ischémie et la reperfusion liées au clampage aortique, le contact avec les surfaces du circuit de CEC, le contact avec l'air dans les aspirations de cardiectomie, l'héparinisation et les complexes héparine-protamine. Environ 20% des patients vont subir des complications liées à ce SIRS [24]. Depuis fort longtemps l'hypothermie reste en chirurgie cardiaque un complément de la Circulation Extra Corporelle pour limiter les lésions d'ischémie-reperfusion. Ainsi pour diminuer la consommation d'oxygène des tissus, un certain degré de refroidissement est traditionnel en CEC: hypothermie légère (32-35°C), modérée (28-31°C) ou profonde (< 25°C). L'hypothermie a des répercussions sur de nombreux systèmes. Le métabolisme cellulaire diminue exponentiellement avec la température : il baisse de 7% par degré. Un refroidissement de 10° C diminue ainsi les besoins de 50%. Les avantages de l'hypothermie sont nombreux. 1.5 L/min/m² de débit suffit à couvrir le métabolisme de base à 25°C. Par ailleurs on note une baisse du débit de la pompe induisant moins d'hémorragie per-opératoire, moins d'hémolyse, une meilleure protection myocardique, et cérébrale, une

diminution des lésions des éléments figurés du sang et des protéines, et enfin une nette diminution de la réaction inflammatoire [25].

Mise au repos myocardique

Sur le plan cellulaire, on retrouve quelques preuves de ce phénomène de mise au repos myocardique. Des études ont été réalisées sur des cœurs isolés-perfusés de lapins [26]. Ainsi, un groupe témoin (C) et un groupe hypothermie (H) ont été soumis à une HT par une solution intraveineuse passant d'une température de 37°C à 31°C en 20 min. Une ischémie ultérieure lors de l'arrêt de la cardioplégie pendant 120 minutes a été induite suivie d'une reperfusion. On constate que le maintien de l'ATP myocardique et sa réplétion au cours de l'ischémie et de la reperfusion étaient plus élevés dans le groupe H [26]. D'autres expériences ont montrés que l'HT modérée supprimait le métabolisme anaérobie au cours de l'ischémie [27]. L'HT va également contribuer à une préservation du débit coronaire et de la consommation d'oxygène [27]. Enfin des résultats montrent dans un modèle de ventricule gauche à volume constant que l'hypothermie profonde (30°C) diminue la consommation myocardique d'énergie au cours de l'ischémie [28]. En effet, les productions de lactate et CO₂ sont plus importantes tout au long de l'ischémie dans le groupe en normothermie, confirmant ainsi l'utilisation accrue d'énergie par rapport aux cœurs en hypothermie pendant la période ischémique [29,30].

Survie des myocytes

Toujours sur des cœurs isolés-perfusés de lapins, il a été démontré que la mise en HT conférait à ces cœurs de meilleurs performances hémodynamiques : restitution de la pression efficace ventriculaire gauche (LVDP), la dérivée première de la pression maximale du ventricule gauche (LV dP/dt max), et le produit de la fréquence cardiaque par la LVDP

étaient significativement augmentés dans le groupe HT par rapport à un groupe témoin[26]. Il y avait également une baisse des pressions de remplissage ventriculaire gauche donc une action également sur la fonction diastolique du cœur [27].

Sur le plan histologique, comparé avec des cœurs témoins normaux sans ischémie, les colorations histologiques dans le groupe ischémie sans HT ont montrés une désorganisation marquée de la matrice extra cellulaire et la fragmentation de réseau de collagène (score 4-5), tandis que le groupe HT a montré une intégrité du réseau matriciel et du collagène (score 0-1) [27].

Sur le plan moléculaire, la protéine p53, suppresseur de tumeur, protéine de l'apoptose était exprimée au sein du groupe normothermie seulement. Le groupe HT présentait quant à lui une expression élevée des protéines de survie : peroxymal proliferator activated receptor bêta et Akt 1 [31,32]; tout en inhibant les facteurs pro apoptotique telle que la protéine p53 [33]. L'HT va préserver la stabilité de la membrane mitochondriale. En effet, les niveaux d'ARNm des protéines mitochondriales nucléaires : adénine nucléotide translocase isoforme 1 (ANT) et β F1 - adénosine tri phosphatase (β F1-ATPase), étaient conservés dans le groupe HT après reperfusion. L'HT favorise l'expression des gènes pour les protéines constitutives de la membrane mitochondriale (ANT et β F1-ATPase) [27]. L'expression de la protéine ANT notamment coordonne étroitement les niveaux d'ARNm à l'état stationnaire dans plusieurs modèles animaux [33] Ainsi, l'expression élevée du gène ANT dans le cœur en HT accélère la synthèse de l'ANT et son accumulation dans la membrane mitochondriale. Ce processus permet la stabilisation de la membrane mitochondriale et contrecarre les mécanismes conduisant à l'apoptose [31, 34]. Par ailleurs, l'HT va induire l'activation des protéines de choc thermique [35]. En effet, l'ARNm des proteines de choc thermique est 3 fois plus élevée dans les cœurs mis en HT [26, 29, 35]. L'HT diminue également l'activation du complément, et réduit la dégranulation des neutrophiles [36, 37].

Enfin, la préservation de l'intégrité microvasculaire est probablement un autre facteur important. Dans l'étude d'Otaka et al, [38] les porcs traités par HT ont montré une réserve de flux coronaire (CFR) dans l'artère coronaire responsable de l'infarctus plus importante après reperfusion que les porcs en normothermie. La CFR peut être utilisée comme un paramètre indirect pour évaluer la fonction de la micro circulation coronaire. Ainsi la préservation de la CFR chez les porcs traités par HT reflète une meilleure microcirculation coronaire que les porcs non traités. Dae et al. [39] ont utilisé une autoradiographie sestamibi pour démontrer que l'HT préserve la fonction du système microvasculaire chez le porc, tandis que Hale et al. [40] ont montré que l'HT améliore de manière significative la reperfusion coronaire et réduit la zone de non reperfusion chez le lapin.

Ces études fondamentales montrent la capacité de l'HT à supprimer simultanément plusieurs voies pathologiques sans conséquences néfastes importantes ce qui la rend très attrayante et un complément potentiellement idéal pour la thérapie des lésions d'ischémie-reperfusion du myocarde.

L'hypothermie thérapeutique dans le syndrome coronarien aigu

Chez l'animal de nombreuses études ont montré l'intérêt de l'hypothermie dans la prise en charge des infarctus [39,40]. Ainsi Götberg [41] a montré que dans un modèle d'infarctus antérieur chez le porc, l'hypothermie réduisait la taille de l'infarctus. Dans une étude randomisée il a séparé les porcs en trois groupes : pré-reperfusion hypothermie, post reperfusion hypothermie et normothermie. L'infarctus était obtenu par l'inflation d'un ballon d'angioplastie dans l'IVA pendant 40 minutes. L'hypothermie était obtenue avec une solution saline froide en perfusion et un système de refroidissement endovasculaire. La taille de l'infarctus était mesurée par IRM. Ainsi l'analyse des résultats montre que le refroidissement en pré-reperfusion réduit de 43% la taille de l'infarctus par rapport à l'hypothermie post

reperfusion et 39% par rapport au groupe normothermie [41]. Chez l'homme, les premières études telles que COOL- MI [42] et ICE -IT [43] ont évalué l'hypothermie dans l'infarctus avec pour objectif la diminution de la taille de l'infarctus mesurée par SPECT à 30 jours. Toutefois aucune n'a montré de réel bénéfice à ce jour, bien que l'on retrouve une tendance favorable chez les patients présentant STEMI antérieur avec une température inférieure à 35 ° C. Par ailleurs mis à part la taille de l'infarctus, la sous-analyse de l'essai ERC HACA [44] ne montre pas de rapport significatif entre l'hypothermie et les paramètres biologiques tel que la créatine kinase ou l'évolution de l'électrocardiogramme. Le point important à souligner est que lors de ces études l'hypothermie était débutée en salle de coronarographie et que la température cible était obtenue plusieurs heures après la reperfusion. Les études expérimentales au contraire semblent indiquer l'impériosité d'un refroidissement rapide de préférence avant la reperfusion et que les effets cardioprotecteurs optimaux de l'hypothermie semblent être obtenus à des températures de inférieur à 35 ° C.

Plus récemment en 2013, Erlinge [45] a montré chez l'homme que la mise en hypothermie à 35° avant la revascularisation d'un syndrome coronarien aigu antérieur ou inférieur permettait de diminuer de façon significative, c'est-à-dire de 37% ($p = 0,01$), la taille de l'infarctus mesuré en SPECT ou en IRM.

4- Hypothermie thérapeutique et hémodynamique

L'hypothermie thérapeutique et l'état de choc post arrêt cardio-circulatoire

La faisabilité de la mise en HT des patients en choc cardiogénique est longtemps restée sujette à débat. En effet, aucun des deux essais randomisés de 2002 n'avaient inclus des patients en choc. En 2008, une étude non randomisée scandinave a montré que cela était possible et que les bénéfices neurologiques étaient comparables à celui observé chez les patients sans choc [46]. Ainsi, 58 patients étaient inclus dans cette étude rétrospective, 28

dans le bras choc cardiogénique et 28 dans le bras stable. Malgré une mortalité logiquement plus élevée dans le bras choc cardiogénique en raison de la gravité initiale du tableau, pour les survivants des deux groupes (68% dans le groupe choc et 82% dans le groupe stable), il n'y avait pas de différence significative ($p = 0,335$) sur l'obtention d'un état neurologique favorable pendant l'hospitalisation. Depuis les recommandations font état de l'intérêt de l'HT quel que soit le statut hémodynamique du patient.

Plus récemment, Zobel et al. [47] ont montré que l'HT post ACC pouvait être une ressource thérapeutique substantielle dans la prise en charge hémodynamique des patients en choc cardiogénique. Ainsi, 20 patients ont été inclus après ressuscitation post ACC sur rythme choquable et présentant à leur arrivée un état de choc cardiogénique. Ces 20 patients ont été comparés à un groupe historique n'ayant pas bénéficié de l'HT. Les patients ont été mis en HT par voie endovasculaire avec une cible à 33°C pendant 24 heures. Les paramètres hémodynamiques retrouvés sont : une baisse de la fréquence cardiaque (FC) passant de 74 à 64 bpm en moyenne, un index cardiaque mesuré en échocardiographie qui reste stable malgré la baisse de la FC en rapport avec une élévation de la capacité inotrope du cœur avec une FEVG passant de 43% à 55%, une majoration de la pression artérielle moyenne (PAM) de 75 mmHg à 84 mmHg associée à une meilleure fonction cardiaque mais également à une augmentation des résistances vasculaires périphériques et enfin une diminution des doses d'amines vasopressives.

L'hypothermie thérapeutique et état de choc cardiogénique sans arrêt cardio-circulatoire

Chez l'homme les nouveaux concepts physiopathologiques du choc cardiogénique rendent l'HT séduisante. En effet, le choc cardiogénique est la principale cause de décès chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu après la complication rythmique. Rétablir rapidement le flux sanguin de l'artère coronaire responsable de l'infarctus est essentiel dans

la gestion des patients atteints de choc [48,49]. Malgré les avantages reconnus d'une reperfusion coronaire précoce, une fois le choc diagnostiqué, le taux de mortalité reste élevé ($\approx 50\%$) (50, 51). De nouvelles preuves suggèrent, cependant, que la réponse inflammatoire systémique, l'activation du complément, la libération de cytokines inflammatoires [52], l'expression de l'inductible nitric oxyde synthase (iNOS) [53] et la vasodilatation inappropriée peuvent jouer un rôle important non seulement dans la genèse du choc, mais aussi dans le devenir après le choc.

La physiopathologie du choc cardiogénique était jusqu'à très peu de temps considérée comme une simple mais profonde dépression de la contractilité du myocarde, entraînant un cercle vicieux de baisse de débit cardiaque, une pression artérielle basse, d'où une majoration de l'insuffisance coronaire donnant une nouvelle réduction de la contractilité et du débit cardiaque [54]. Une vasoconstriction systémique compensatoire à haute résistance vasculaire systémique devrait se produire en réponse à la baisse du débit cardiaque [55, 56]. Il y a plusieurs observations tirées de l'étude SHOCK qui ne vont pas dans ce sens. Ainsi, les résistances vasculaires systémiques (RVS) même avec vasopresseurs n'étaient pas élevées en moyenne et un syndrome de réponse inflammatoire systémique était très souvent présent [48]. Par ailleurs, les patients non choqués avec une cardiomyopathie dilatée et insuffisance cardiaque chronique pré existantes au nouvel événement conduisant à l'inclusion dans l'étude, avaient souvent une FEVG plus faible que les sujets choqués avec un événement inaugural [57]. Ces observations soulignent le rôle de la dilatation ventriculaire gauche dans le maintien du volume d'éjection systolique et l'importance de l'adaptation vasculaire périphérique et neuro-hormonale dans l'insuffisance cardiaque chronique. Cotter et al. (58) ont classé les patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë en fonction de la puissance cardiaque ce qui montre son importance dans la stratification du risque et de la sélection des thérapies. La puissance cardiaque, produit de l'index cardiaque et de la

pression artérielle moyenne, est un indicateur pronostique utile dans l'insuffisance cardiaque chronique. Les patients choqués en insuffisance cardiaque aiguë mais à très hautes RVS ont des indices de puissance cardiaque élevés contrairement à ceux avec des RVS basses. Dans l'étude SHOCK [59] et le registre SHOCK [60] la puissance cardiaque était la variable hémodynamique la plus fortement associée à la mortalité. Chez les patients avec une puissance cardiaque élevée, la pression artérielle a été maintenue par les RVS élevées. Leur taux de mortalité à l'hôpital (bien qu'élevé à 43 %) a été plus faible que le taux des patients en choc hypotensif classique (66%) ; le tout malgré la même FEVG (34%), le même index cardiaque (1,9 L/min/m²), et la même pression capillaire pulmonaire (25 mm Hg) pour les deux groupes.

La capacité de vasoconstriction des lits vasculaires fournissant les organes non vitaux est une réponse compensatoire importante à la réduction du débit cardiaque. Les vasodilatateurs (endogènes et exogènes) interfèrent avec cette réponse critique qui est nécessaire pour le maintien des flux de circulations cérébraux et coronaires. Les patients avec d'importants infarctus ont souvent une élévation de la température corporelle, du nombre de globules blancs, du complément, des interleukines, de la protéine C réactive (CRP), et d'autres marqueurs de l'inflammation. Ce SRIS est la cause d'une vasodilatation périphérique faisant déstabiliser un équilibre fragile. Parmi toutes les molécules libérées lors de l'état pro-inflammatoire le monoxyde d'azote (NO, synthétisé à de faibles taux par des cellules endothéliales vasculaire et myocardique (endotheliale nitric oxide, eNOS)) est celui dont l'augmentation induirait majoritairement cette vasodilatation. L'expression à ces niveaux de NO conduit à la formation d'espèces cytotoxiques dérivées du NO, comme le peroxyde de nitrite, formés par réaction avec l'ion superoxyde. Les effets de niveaux élevés de NO et espèces dérivées sont les suivants : l'inhibition directe de la contractilité myocardique, la suppression de la respiration mitochondriale dans le myocarde non ischémique, des effets sur le

métabolisme du glucose, des effets pro-inflammatoires, une réduction de la réponse aux catécholamines et l'induction de la vasodilatation systémique [52, 53]. L'inflammation massive est donc une composante clé dans la gravité des patients en choc cardiogénique réfractaire et l'HT comme vu précédemment peut jouer un rôle intéressant. Enfin, Ashruf et al. [61] ont montré le rôle de la microcirculation dans le choc cardiogénique et l'impact de son altération. Il est de plus en plus évident que pour réaliser des progrès significatifs dans le traitement du choc cardiogénique, la prise en charge de la microcirculation doit être considérée. Ainsi la régénération ou non de la fonction microcirculatoire a été un facteur pronostique à long terme dans cette étude. L'HT a été associée à l'amélioration de la microcirculation dans de nombreuses études fondamentales vues précédemment [38,39]. Boyer et al. [62] ont étudié dès 1977 les effets de l'HT sur les chiens avec infarctus aigu compliqué de choc cardiogénique. Pour cela, 46 chiens ont été anesthésiés et du mercure métallique était injecté dans l'artère circonflexe dans le but de l'occlure : 24 chiens ont été maintenus en normothermie et 22 en HT. Le temps de survie a été 3 fois plus important dans le groupe HT. L'hypothermie a réduit la fréquence cardiaque de 34%, la consommation en oxygène globale de 34% et la consommation myocardique en oxygène de 35%. Le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique étaient inchangés. La pression télé diastolique du ventricule gauche a diminuée de 40%. Plus récemment en 2010, Götberg et al. [63] ont étudié l'impact de l'HT dans un modèle porcin. Ainsi, 25 porcs ont été anesthésiés. Un cathéter de Swan-Ganz a été placé dans l'artère pulmonaire. Les paramètres hémodynamiques ont été surveillés en permanence et les gaz du sang ont été prélevés toutes les 30 minutes. L'ischémie a été induite par l'inflation d'un ballon d'angioplastie gonflé dans l'IVA proximale pendant 40 min : 16 porcs ont rempli les critères de choc prédéfinis et ont été randomisés en HT (n=8), ou normothermie (n=8). L'HT (33°C) a été induite après le début de la reperfusion à l'aide d'un système de refroidissement endovasculaire. Au total, 5

des 8 porcs du groupe normothermie sont morts alors que tous les porcs du groupe HT ont survécu ($p < 0,01$). Le volume d'éjection systolique et la pression artérielle étaient significativement plus élevés dans le groupe HT ($p < 0,05$), alors que la FC était significativement plus faible dans ce groupe ($p = 0,01$). Le débit cardiaque ne différait pas entre les groupes ($p = 0,13$). L'analyse des gaz du sang a révélé une saturation veineuse centrale en oxygène plus élevée, ainsi que le pH et l'excès de base dans le groupe HT indiquant une acidose métabolique moindre ($p < 0,05$).

Les études Cool Shock study I et II [64] ont mis en œuvre l'HT dans le choc cardiogénique chez l'homme. Dans cette étude, 14 patients ont été inclus en choc cardiogénique avec soutien inotrope. Une HT modérée (33°C) a été mise en œuvre. Pour tous les patients, l'HT à court terme provoque une baisse constante de la FC mais une augmentation parallèle du volume d'éjection systolique, de l'index cardiaque et de la puissance cardiaque. Cela est encourageant sur le rôle potentiellement positif de l'HT sur l'hémodynamique des patients en choc cardiogénique d'autant plus que les paramètres métaboliques et électrocardiographiques sont restés constants au cours du refroidissement. Enfin, aucun effet indésirable grave ou persistant de l'HT a été observé.

C'est dans ce contexte que nous avons voulu étudier l'impact de l'hypothermie thérapeutique sur la FEVG à une semaine des patients en choc cardiogénique post syndrome coronarien aigu dans le cadre d'un arrêt cardio-circulatoire qui reste la situation clinique idéale pour l'étude des impacts de l'hypothermie sur la fonction cardiaque. À notre connaissance aucune étude n'a pour l'heure évalué l'impact de l'hypothermie thérapeutique sur l'évolution de la FEVG dans ce contexte clinique.

MATERIELS ET METHODES

A- Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact de l'HT sur le degré de récupération de la FEVG entre J5 et J7 après un ACC compliquant un SCA avec sus-décalage du segment ST.

L'objectif secondaire était d'évaluer l'évolution des paramètres hémodynamiques de ces mêmes patients en fonction de la réalisation ou non d'une HT : pression artérielle systolique (PAS), pression artérielle diastolique (PAD), pression artérielle moyenne (PAM), fréquence cardiaque (FC), résistance vasculaire systémique (RVS) périphérique au travers de l'analyse de la pression différentielle, les paramètres d'hypo-perfusion d'organes incluant la fonction rénale (la créatinine), la fonction hépatique (TGO, TGP et TP) et l'acidose métabolique (pH).

B- Population et design

Entre mars 2009 et mars 2012, 209 patients ayant présenté un ACC ressuscité (toutes causes confondues : traumatiques et a-traumatiques), mais restant comateux après la restauration d'une hémodynamique satisfaisante, sont arrivés vivants dans un service d'hospitalisation du centre hospitalier régional et universitaire (CHRU) de Lille : soit dans le service de réanimation polyvalente, soit dans l'unité des soins intensifs de cardiologie (USIC), qui sont les 2 sites d'accueils de ce type de patients. Ces patients ont présenté un ACC intra ou extra hospitalier.

Les causes d'ACC étaient les suivantes : SCA 27% (dont SCA avec sus-décalage du segment ST 21,5% et sans sus-décalage du segment ST 5,5%) ; bloc auriculo-ventriculaire de haut grade 0,8% ; trouble du rythme ventriculaire sur une cardiomyopathie préexistante 19,5% (dont dilatée à coronaire saines 8,1%, séquelle d'infarctus du myocarde ancien 9,8%

et hypertrophique 1,6%) ; embolie pulmonaire 0,8% ; métabolique (dyskaliémie, dyscalcémie, ...) 4,8% ; neurologique (accident vasculaire cérébral, hémorragie méningée) 2,4% ; hypoxique (de cause respiratoire) 10% ; intoxication 4% ; pas de diagnostic retrouvé 30,7%. Afin d'avoir une population la plus homogène possible, notre étude rétrospective, observationnelle et monocentrique s'est focalisée sur les 45 patients qui présentaient un ACC suite à un SCA avec sus décalage du segment ST : 13 d'entre eux n'ont pas eu d'HT et 32 ont bénéficié d'une HT avec une cible thérapeutique entre 32°C et 34°C. Tous les patients ont bénéficié d'une coronarographie en urgence avec une revascularisation considérée comme ayant conduit à un bon résultat.

A noter que 6 patients sont décédés précocement (avant J5). Par conséquent, 39 patients étaient encore vivants et ont été inclus pour l'analyse de l'impact de l'HT sur la récupération de la fonction myocardique et sur l'évolution les données hémodynamiques entre J5 et J7. Parmi ces patients, 29 patients ont bénéficié d'une HT et 10 n'ont pas eu d'HT. Le design de cette étude est schématisé par la Figure 1.

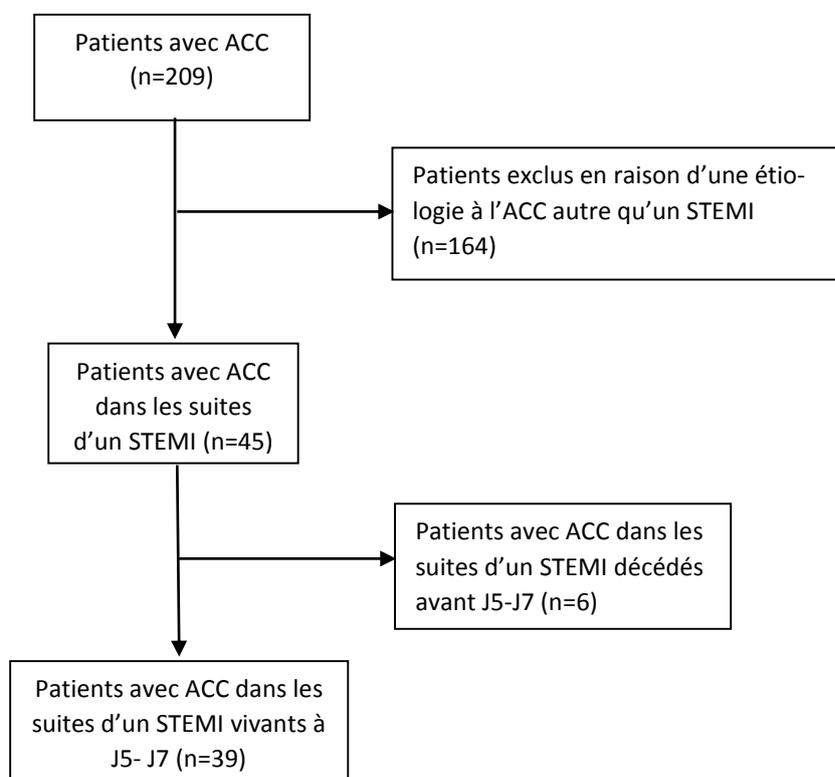


Figure 1 : Flow chart de la population

C- Hypothermie thérapeutique

Le choix de mise en route d'une HT était laissé à la discrétion des médecins prenant en charge le patient. La technique était une technique de refroidissement externe dite « artisanale » lorsque le patient était hospitalisé dans le service des USIC et d'une technique intra vasculaire (CoolGard®) lorsque le patient était hospitalisé dans le service de réanimation polyvalente. La cible thérapeutique était entre 32°C et 34°C pour tous les patients. A noter qu'en cas d'ACC extrahospitalier, la prescription ou non de sérum salé froid était également laissée à la discrétion du médecin en charge du patient.

D- Recueil des données

1- Caractéristiques de la population

L'ensemble des données disponibles pour cette étude a été récupéré rétrospectivement à partir d'une analyse détaillée des dossiers des patients. Ces données incluaient : les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, les données de l'anatomie coronaire et du résultat de la procédure d'angioplastie primaire, les données biologiques (créatinine, TGO, TGP, pH, lactates, pic de troponines), la FEVG écho cardiographique à J1 et entre J5 et J7, les données hémodynamiques incluant les doses d'amines vasopressives prescrites.

2- Evaluation de la FEVG

La FEVG a été évaluée par méthode écho cardiographique à J1 et entre J5 et J7 par le médecin en charge du patient. L'appareil d'écho cardiographie utilisé était le VIVID 7 de General Electric.

3- Les paramètres hémodynamiques

Les paramètres hémodynamiques ont été évalués à l'entrée, H12 et H24. La FC était relevée sur le scope. Pour les PAS, PAD et PAM, une tension au brassard était prise toutes les 2 heures. Le calcul de la pression différentielle était obtenu par la formule suivante : $PAS - PAD$. La PAM était obtenue par la formule suivante : $PAS + 2PAD/3$.

E- Définition

La durée de « No flow » était définie comme la durée (estimée par les témoins, l'entourage du patient et/ou les secours) de la période entre le début de l'ACC et le début des manœuvres de réanimation.

La durée de « Low flow » était définie par la durée (estimée par les témoins, l'entourage du patient et/ou les secours) de la période où le patient est toujours en ACC mais pendant laquelle les manœuvres de réanimation sont réalisées.

Le ROSC : « Return Of Spontaneous Circulation » ensembles de signes cliniques évoquant un retour à une circulation spontanée (pouls palpable, pression artérielle mesurable, respiration spontanée prolongée). La durée de retour au ROSC est une notion fondamentale et comprend le temps de No flow et Low flow.

L'état de choc hémodynamique à l'arrivée dans le service d'hospitalisation était défini par une PAS inférieure à 90 mmHg, malgré un remplissage vasculaire bien conduit ou une PAS supérieure ou égale à 90 mmHg sous l'effet de drogues vasopressives.

F- Analyses statistiques

Les variables continues sont exprimées en moyenne plus ou moins déviation standard (SD) exceptés les délais exprimés en médiane plus ou moins intervalle interquartile (25^{ème} – 75^{ème}). Les variables qualitatives sont exprimées en valeur absolue et pourcentage.

Pour analyser l'impact de l'HT sur la récupération de la FEVG et sur l'évolution des paramètres hémodynamiques, la population a été divisée en 2 groupes : ceux ayant bénéficié d'une HT versus ceux n'ont traité par HT. Parmi les variables collectées, les variables quantitatives ont été testées avec un test de Kolmogorov-Smirnov. Par la suite, les variables indépendantes qui suivaient une loi normale ont été comparées par un test de T-Student et les variables non distribuées selon la loi normale ont été testées par un test de Mann-Witney. Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Khi².

De plus, nous avons par la suite divisé la population selon la médiane de la FEVG entre J5 et J7 (soit 50%) pour évaluer les différents facteurs associés à la récupération de la FEVG. Une analyse multivariée par un test de régression logistique binaire avec une analyse descendante conditionnelle « pas à pas » a ensuite été réalisée pour identifier les facteurs associés de manière indépendante à la FEVG entre J5 et J7. Toutes les variables avec une valeur de $p < 0.1$ en analyse univariée ont été introduites dans le modèle. Le modèle a également été forcé en incluant des variables de poids : pic de troponine, HTA, diabète, durée avant le ROSC, âge et sexe.

Le logiciel utilisé pour l'ensemble des analyses statistiques de ce travail est le logiciel SPSS (SPSSINC Chicago, Illinois, version 13.0) pour les applications Windows. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

RESULTATS

A- Population

Au total, 45 patients ont présenté un ACC ressuscité suite à SCA avec sus-décalage du segment ST. Les caractéristiques de base de notre population sont répertoriées dans le Tableau 1. On peut noter que 33 patients ont bénéficié d'une HT versus 12 patients qui n'ont pas eu d'HT.

Parmi ces 45 patients, 38 étaient des hommes (84%) et l'âge moyen était de 58 ans. Le délai avant retour en circulation spontanée (ROSC) moyen des patients était de 23 minutes. On note que 20% des patients étaient diabétiques. La FEVG moyenne était de 34% et 28 patients (62%) présentaient d'emblée un état de choc hémodynamique. La lésion coupable du SCA avec sus-décalage du segment ST se situait sur l'artère inter ventriculaire antérieure (IVA) environ 1/3 des cas.

Il est intéressant de noter que les 6 patients décédés précocement ont bénéficié d'une HT dans 66% des cas ce qui est relativement proche de ce qui était observé dans la population globale. Par ailleurs, ces patients étaient plus âgés et d'emblée plus sévères sur le plan hémodynamique avec 85% de patients en choc à l'admission et des données hémodynamiques plus graves comme le montre le Tableau 1. La FEVG initiale et le délai de réanimation étaient en revanche globalement similaires à la population globale.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

	Groupe HT (n= 33)	Groupe sans HT (n= 12)	Population Globale (n=45)	p	Patients décédés avant J5 (n=6)
Age (années)	58 ± 13	58 ± 12	58 ± 12	0,949	64 ± 9
Sexe					
- Homme	27 (84%)	11 (84%)	38 (84%)	0,984	4 (66%)
- Femme	5 (16%)	2 (16%)	7 (15%)		2 (22%)
Tabac	19 (59%)	4 (31%)	23 (51%)	0,082	2 (33%)
Diabète	6 (18%)	3 (23%)	9 (20%)	0,742	3 (50%)
HTA	9 (28%)	3 (23%)	12 (26%)	0,729	3 (50%)
Obésité (BMI > 25)	7 (22%)	3 (23%)	10 (22%)	0,930	3 (50%)
Dyslipidémie	11 (34%)	5 (38%)	16 (35%)	0,795	4 (66%)
Insuffisance rénale	1 (3%)	1 (8%)	2 (4%)	0,500	1 (16%)
CARACTERISTIQUES ACC					
ROSC (min)	22 ± 16	24 ± 10	23 ± 15	0,679	25 ± 21
Hypothermie thérapeutique	33 (100%)	0	33 (75%)	-	4 (66%)
FEVG J1 (%)	34 ± 12	32 ± 14	34 ± 13	0,527	35 ± 14
FEVG J5-J7 (%)*	52 ± 9	41 ± 13	49 ± 11	0,010	-
CORONAROGRAPHIE					
Lésion IVA	14 (42%)	3 (25%)	17 (38%)	0,286	2 (33%)
Autres	19 (58%)	9 (75%)	28 (62%)		4 (66%)
Reperfusion avec succès	33 (100%)	12 (100%)	45 (100%)	-	6 (100%)
HEMODYNAMIQUE					
Choc	18 (55%)	10 (83%)	28 (62%)	0,08	5 (85%)
Dobutamine	14 (43%)	8 (61%)	22 (49%)	0,279	3 (50%)
Dose cumulée en Dobutamine (gamma/Kg)	173 ± 293	785 ± 886	336 ± 577	0,001	536 ± 618
Durée en heures de Dobutamine	24 ± 34	150 ± 191	58 ± 114	0,001	45 ± 53
Noradrénaline	5 (15%)	8 (61%)	13 (29%)	0,009	3 (50%)
Dose cumulée de Noradrénaline (mg)	16 ± 46	119 ± 183	43 ± 110	0,04	43 ± 59
Durée en heure de Noradrénaline	10 ± 28	72 ± 105	26 ± 64	0,03	14 ± 18
FC H1 bpm/min	94 ± 18	101 ± 16	96 ± 18	0,297	100 ± 17
PAS H1 mmHg	103 ± 20	109 ± 25	104 ± 21	0,373	95 ± 16
PAD H1 mmHg	55 ± 10	61 ± 13	57 ± 11	0,185	51 ± 7

BIOLOGIE					
pH J1	7,30 ± 0,147	7,32 ± 0,049	7,30 ± 0,13	0,625	7,20 ± 0,21
Lactates J1	462 ± 384	333 ± 296	436 ± 369	0,381	767 ± 509
Créatinine J1	10 ± 2,5	10 ± 2,5	10 ± 2,5	0,445	8 ± 2
TGO J1	233 ± 199	246 ± 299	236 ± 222	0,875	197 ± 201
TGP J1	142 ± 139	113 ± 92	135 ± 129	0,549	110 ± 81
TP J1	80 ± 19	80 ± 14	80 ± 18	0,974	79 ± 29
Pic de troponines	14045 ± 21084	8389 ± 12071	12502 ± 19085	0,388	25708±17073

* la FEVG à J5-J7 a été étudié chez les 39 patients vivants.

B- Impact de l'hypothermie thérapeutique sur les paramètres hémodynamiques

Les paramètres hémodynamiques de la population sont résumés dans le Tableau 2.

Chez les patients qui n'ont pas eu d'HT, la FC initiale à l'entrée était de à 101 bpm versus 94 bpm ($p=0,101$) chez ceux qui ont bénéficié de l'HT. A H12 après initiation de l'HT, la FC était significativement plus basse dans le groupe HT : 69 bpm versus 89 bpm ($p=0,001$). Cette différence persistait à H24 : 77 bpm versus 92 bpm ($p=0,005$) en faveur du groupe HT. Concernant la PAS, elle restait stable tout au long de l'HT malgré la baisse de la FC observée : 103 vs 109 mmHg à H1 ($p=0,519$), 113 vs 114 mmHg à H12 ($p=0,937$), 116 vs 120 mmHg à H24 ($p=0,565$) dans les groupes HT et sans HT, respectivement. Concernant la PAD, elle était à 55 mmHg en moyenne à l'entrée dans le service chez les patients qui ont bénéficié de l'HT contre 61 mmHg pour ceux sans HT ($p=0,171$). A H12 de l'HT, la PAD des patients en HT était de 70 versus 58 mmHg ($p=0,024$). Cette tendance était conservée à H24. La PAM quant à elle restait au même niveau au cours du temps et sans différence significative entre les 2 groupes : 85 versus 77 mmHg à H12 ($p=0,124$) et 84 versus 81 mmHg ($p=0,437$) à H24. La pression pulsée ou différentielle, qui est la différence entre la PAS et la PAD, était plus basse dans le groupe HT: 43 mmHg versus 52 mmHg à H12 ($p=0,05$) et 48 versus 58 mmHg à H24 ($p=0,04$), avec une PAS et une PAM identiques entre les deux

groupes ce qui traduit une élévation des résistances périphériques dans le groupe hypothermie.

Il est important de noter qu'il y avait une tendance non significative à avoir plus de patients en choc hémodynamique dans le groupe sans HT : 83% versus 55% ($p=0.08$). Les doses et durée d'amines chez les patients ayant bénéficiés de l'HT étaient par ailleurs plus faibles. La dose cumulée de dobutamine était de 173 versus 785 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p=0,001$) avec une durée cumulée de 24 heures contre 150 heures ($p=0,001$) en faveur du groupe HT. La dose de noradrénaline quant à elle était à 16 mg contre 119 mg ($p=0,04$) avec une durée de noradrénaline de 10 heures contre 72 heures ($p=0,03$) en faveur du groupe HT.

Concernant l'atteinte des organes périphériques, nous remarquons que la créatinine à J7 était significativement moins élevée chez les patients mis en HT (8 mg/l versus 12 mg/l $p=0,001$). Il y a également une tendance concernant l'atteinte hépatique à J7 en faveur de l'HT : TGO (80 UI/l versus 96 UI/l $p=0,645$) et TGP (59 UI/l versus 124 UI/l $p=0,025$), TP (93% versus 90% $p=0,451$).

Tableau 2 : Impact de l'hypothermie thérapeutique sur les données hémodynamiques

	Groupe HT (n= 33)	Groupe sans HT (n= 12)	Population Globale (n=45)	P	Patients décédés avant J5 (n=6)
HEMODYNAMIQUE					
Choc	18 (55%)	10 (83%)	28 (62%)	0,08	5 (85%)
Dobutamine	14 (43%)	8 (61%)	22 (49%)	0,279	3 (50%)
Dose cumulée en Dobutamine (gamma/Kg)	173 ± 293	785 ± 886	336 ± 577	0,001	536 ± 618
Durée en heures de Dobutamine	24 ± 34	150 ± 191	58 ± 114	0,001	45 ± 53
Noradrénaline	5 (15%)	8 (61%)	13 (29%)	0,009	3 (50%)
Dose cumulée de Noradrénaline (mg)	16 ± 46	119 ± 183	43 ± 110	0,04	43 ± 59
Durée en heure de Noradrénaline	10 ± 28	72 ± 105	26 ± 64	0,03	14 ± 18
FC H1 bpm/min	94 ± 18	101 ± 16	96 ± 18	0,297	100 ± 17
FC H12 bpm/min	69 ± 12	89 ± 18	74 ± 16	0,001	75 ± 29
FC H24 bpm/min	77 ± 17	92 ± 8	81 ± 16	0,005	81 ± 20
PAS H1 mmHg	103 ± 20	109 ± 25	104 ± 21	0,373	95 ± 16
PAS H12 mmHg	113 ± 18	114 ± 21	113 ± 19	0,937	109 ± 19
PAS H24 mmHg	116 ± 16	120 ± 19	117 ± 17	0,529	110 ± 18
PAD H1 mmHg	55 ± 10	61 ± 13	57 ± 11	0,185	51 ± 7
PAD H12 mmHg	70 ± 13	58 ± 13	67 ± 14	0,024	57 ± 9
PAD H24 mmHg	68 ± 9	60 ± 13	66 ± 11	0,033	59 ± 14
BIOLOGIE					
pH J1	7,30 ± 0,147	7,32 ± 0,049	7,30 ± 0,130	0,625	7,20 ± 0,21
Lactates J1	462 ± 384	333 ± 296	436 ± 369	0,381	767 ± 509
Créatinine J1	10 ± 2,5	10 ± 2,5	10 ± 2,5	0,445	8 ± 2
TGO J1	233 ± 199	246 ± 299	236 ± 222	0,875	197 ± 201
TGP J1	142 ± 139	113 ± 92	135 ± 129	0,549	110 ± 81
TP J1	80 ± 19	80 ± 14	80 ± 18	0,974	79 ± 29
Créatinine J7	8 ± 2	12 ± 4	9 ± 3	0,001	-
TGO J7	80 ± 80	96 ± 105	84 ± 86	0,645	-
TGP J7	59 ± 44	124 ± 114	75 ± 72	0,025	-
TP J7	93 ± 12	90 ± 9	92 ± 11	0,451	-

C- Impact de l'hypothermie thérapeutique sur la récupération myocardique

1- Paramètres associés à la FEVG initiale

Un seul facteur était associé de manière significative à la survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche initiale (FEVG <35%) : le délai du ROSC. En effet, les patients avec une FEVG J1 \leq 35% avaient un délai de ROSC à 27 minutes contre 14 minutes pour ceux avec une FEVG >35% ($p=0,003$).

Comme mentionné ci-dessus, la FEVG initiale était identique dans les groupes HT et sans HT : 34% versus 32% ($p=ns$). Par ailleurs, l'artère coupable de l'infarctus n'était pas significativement associée à la dysfonction VG initiale. De même, le pic de troponines n'était significativement pas associé avec une FEVG initiale plus basse ($p=0,706$). L'ensemble des autres paramètres testés dans cette étude n'étaient pas associés avec la FEVG initiale.

2- Population utilisée pour le paramètre FEVG J5-J7

Parmi les 45 patients, 39 étaient vivants à J5 et ont donc pu être inclus dans l'analyse de l'impact de l'HT sur la récupération de la fonction myocardique à court termes. Parmi ces 39 patients, 29 (74%) patients ont bénéficié d'une HT et 18 (46%) ont reçu un litre de sérum salé froid en pré-hospitalier. Le délai d'hypothermie efficace (DHE) était inférieur à 2 heures pour 17 patients.

Les caractéristiques de base de cette population sont résumées dans le Tableau 3. Au total, on notait 34 hommes (87%) et l'âge moyen était de 57 ans. Le ROSC moyen des patients était de 21 minutes. On notait 15% de patients diabétiques. La FEVG d'entrée était à 34% en moyenne et 23 patients (59%) ont présenté un tableau de choc hémodynamique.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée pour la récupération de la FEVG

	FEVG à J5-J7 >50% (n=20)	FEVG à J5-J7 ≤50% (n=19)	POPULATION GLOBALE (n=39)	p
Age (années)	59 ± 11	55 ± 13	57 ± 12	0,366
Sexe				
- Homme	18 (90%)	16 (84%)	34 (87%)	0,589
Tabac	10 (50%)	11 (57%)	21 (54%)	0,621
Diabète	2 (10%)	4 (21%)	6 (15%)	0,339
HTA	3 (15%)	6 (31%)	9 (23%)	0,219
Obésité (BMI > 25)	4 (20%)	3 (15%)	7 (18%)	0,732
Dyslipidémie	6 (30%)	6(31%)	12 (31%)	0,915
Insuffisance rénale	1 (5%)	0 (0%)	1 (3%)	0,323
CARACTERISTIQUES ACC				
ROSC (min)	19 ± 13	24 ± 14	21 ± 14	0,346
Hypothermie	18 (90%)	11 (58%)	29(74%)	0,022
Litre de SSI froid	9 (45%)	9 (47%)	18 (46%)	0,882
DHE < 2h	13(65%)	4(21%)	17(43%)	0,050
FEVG J1 (%)	39 ± 12	27 ± 10	34 ± 13	0,003
CORONAROGRAPHIE				
Lésion IVA	7 (35%)	8 (42%)	15 (38,5%)	0,648
Autres	13 (65%)	11 (58%)	24 (61,5%)	
Reperfusion avec succès	20 (100%)	19 (100%)	39 (100%)	-
HEMODYNAMIQUE				
Choc	9 (45%)	14 (73%)	23 (59%)	0,069
Dobutamine	6 (30%)	13 (68%)	19 (49%)	0,016
Dose cumulée en Dobutamine (gamma/Kg)	123 ± 231	498 ± 749	306 ± 573	0,040
Durée en heures de Dobutamine	22 ± 37	99 ± 163	60 ± 121	0,048
Noradrénaline	3 (15%)	7 (37%)	10 (25%)	0,118
Dose cumulée de Noradrénaline (mg)	17 ± 55	70 ± 154	43 ± 116	0,157
Durée en heure de Noradrénaline	11 ± 32	46 ± 90	28 ± 68	0,112
FC H1 bpm/min	95 ± 18	95 ± 19	95 ± 18	0,994
PAS H1 mmHg	104 ± 23	108 ± 20	106 ± 22	0,559
PAD H1 mmHg	56 ±13	59 ±9	58 ±11	0,480

BIOLOGIE				
pH J1	7,34 ± 0,105	7,31 ± 0,110	7,32 ± 0,107	0,429
Lactates J1	389 ± 363	370 ± 267	380 ± 316	0,858
Créatinine J1	11 ± 2,7	10 ± 2,1	10 ± 2,5	0,382
TGO J1	203 ± 190	283 ± 261	241 ± 227	0,288
TGP J1	156 ± 174	119 ± 69	138 ± 135	0,411
TP J1	80 ± 16	80 ± 17	80 ± 16	0,859
Pic de troponines	5643 ± 4819	14895 ± 25629	10150 ± 18566	0,121

3- Paramètres associés à la récupération myocardique : Impact de l'HT

La médiane de la FEVG à J5-J7 était à 50%. Les patients ont ainsi été répartis de la manière suivante : 20 patients dans le groupe FEVG >50% et 19 patients dans le groupe FEVG J7 ≤50%.

En analyse univariée (Tableau 3), les variables associées avec une FEVG >50% à J5-J7 étaient : la FEVG initiale à l'admission, la mise en place d'une HT, le DHE <2 heures, la dose et durée de perfusion de dobutamine. En revanche, la localisation de la lésion responsable de l'infarctus et le pic de troponine n'étaient pas associés à la FEVG à J5-J7 dans notre étude.

L'HT était donc associée à une amélioration de la FEVG à J5-J7 de manière significative. En effet 90% des patients avec une FEVG à J7 >50% ont bénéficié d'une HT contre 40% dans le groupe FEVG à J7 ≤50% (p=0,022). Ainsi les patients ayant bénéficié d'une HT avaient une FEVG moyenne à 52% à J7 contre 41% pour ceux n'ayant pas eu d'HT (p=0,010). De manière très intéressante, les patients ayant eu un DHE <2 heures (température corporelle inférieure à 34°C dans les deux heures après l'arrivée à l'hôpital) ont une FEVG à J5-J7 à 55% en moyenne contre 48% pour les patients ayant atteint 34°C après deux heures et 41% pour ceux qui n'ont pas eu d'HT (p=0,050) (Figure 2).

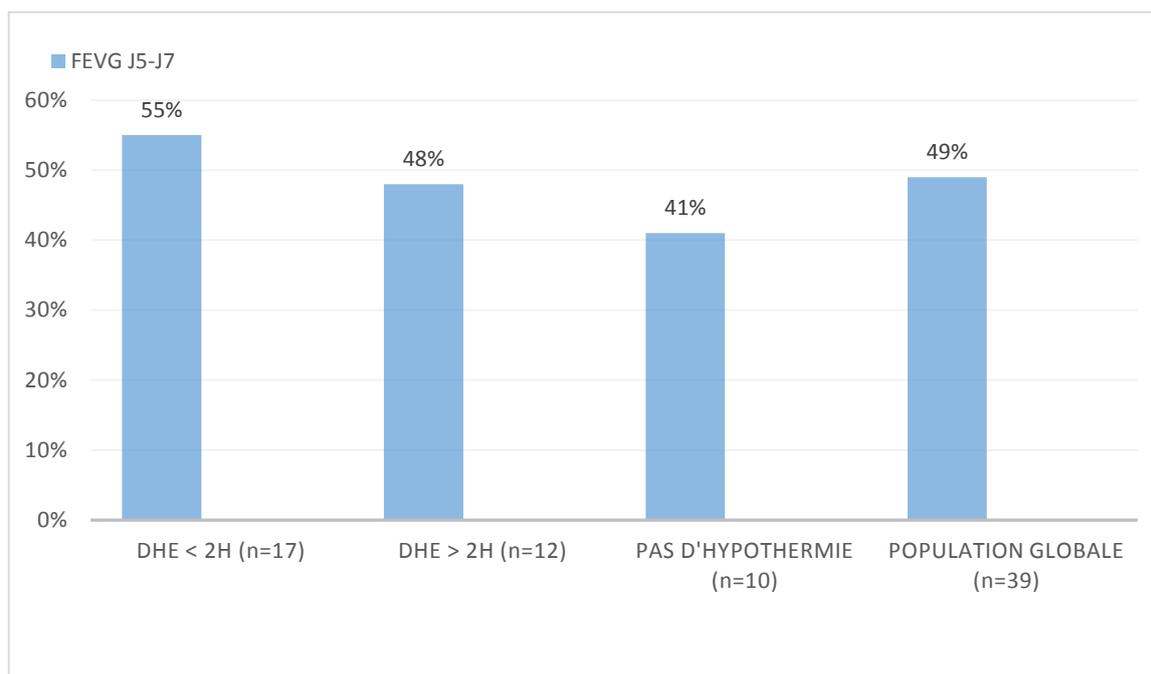


Figure 2. FEVG à J5-J7 des patients ayant eu une hypothermie avec un délai efficace inférieur à deux heures, supérieur à deux heures et sans hypothermie.

Enfin, la FEVG à J1 était un facteur pronostic important, associé de façon significative à la FEVG à J5-J7 ($p=0,003$). Ainsi le groupe FEVG J5-J7 $>50\%$ avait en moyenne une FEVG d'entrée à J1 estimée à 39% contre 27% pour le groupe FEVG J7 $\leq 50\%$.

En analyse multivariée, les facteurs restant associés à la récupération de la FEVG à J5-J7 étaient l'HT ($p=0,008$) et la FEVG à J1 ($p=0,002$) et le pic de troponines ($p=0,02$) (Tableau4).

VARIABLE	ODDS RATIO	INTERVAL DE CONFIANCE A 95%	p
Hypothermie	6,545	1,170 - 36,608	0,008
FEVG J0	5,200	1,317 - 20,539	0,002
Pic de troponine	1,161	0,629 - 2,154	0,022

Tableau 4. Facteurs associés à une FEVG $> 50\%$ à J5-J7.

DISCUSSION

A- Impact de l'hypothermie thérapeutique sur les paramètres hémodynamiques

Dans notre étude, on notait une amélioration des paramètres hémodynamiques dans le groupe HT. Ainsi, on notait une fréquence moins importante des chocs hémodynamiques et une prescription moindre d'amines vasopressives (notamment dobutamine et noradrénaline) dans le groupe HT. Cela traduit indirectement une capacité inotrope cardiaque plus importante d'autant plus que la FC est plus basse. L'analyse de ces données reste néanmoins complexe. En effet, au vu du caractère rétrospectif de cette étude, il est difficile de dire si ces effets hémodynamiques sont directement liés à l'HT ou à un biais de sélection conduisant à la présence de patients moins graves dans le groupe HT. Néanmoins, l'évolution des paramètres hémodynamiques sur les 24 premières heures dans le groupe HT suggère que la meilleure stabilité hémodynamique des patients du groupe HT était au moins en partie expliquée par la mise en place de cette HT. Selon la littérature, l'effet inotrope de l'HT semble cliniquement pertinent en phase aiguë [46,47].

L'HT remplit en effet les caractéristiques idéales que l'on exige d'un inotrope. Ainsi, elle permet de majorer le volume d'éjection systolique, n'est pas pro-arythmogène et n'a pas d'effet vasodilatateur périphérique contrairement à la dobutamine. L'analyse de la PAD qui s'élève sous HT et de la pression différentielle qui diminue sous HT témoignent d'une élévation des résistances périphériques lors de l'HT. Cela est d'autant plus vrai que la PAS et la PAM n'évoluaient pas de façon significative. L'autre facteur témoin de cette capacité de vasoconstriction est l'utilisation nettement moindre en dose cumulée et en durée de noradrénaline. De plus, l'HT permettrait de lutter contre le SRIS généralisé post ACC et la vasoplégie engendrée en maintenant le tonus vasculaire (65).

B- Impact de l'hypothermie thérapeutique sur l'amélioration de la FEVG à J5-J7

Le débit cardiaque effondré est l'élément fondamental du choc cardiogénique dans sa définition. Ce débit dépend du volume d'éjection systolique et de la FC. Dans le cadre des patients étudiés, c'est la chute du volume d'éjection systolique (en rapport à la fois avec le SCA lui-même et les lésions d'ischémie-reperfusion liées à l'ACC par ailleurs) qui est la cause du choc ; chute du volume d'éjection systolique qui est donc en rapport avec une altération de la capacité inotrope du VG. La FEVG échocardiographique est en cardiologie moderne le reflet de la capacité inotrope du VG et reste le facteur pronostic essentiel dans la majorité des pathologies.

Dès les années 1990, des études ont démontré l'intérêt d'un délai de reperfusion précoce pour les infarctus aigus, initialement pour la thrombolyse puis pour l'angioplastie primaire [66]. Ainsi Brodie et al [67], en 1998, a montré pour 1352 patients consécutif qu'une reperfusion obtenue dans les 2 h suivant le début d'un infarctus abaissait la mortalité à trente jours (de 4,3% si <2 h contre 9,2% si > ou = 2 h, $p = 0,04$). Par ailleurs la mortalité était relativement indépendante des temps de reperfusion après 2 h (9,0% entre 2 à 4 h, de 9,3% entre 4 à 6 h, de 9,5% si > 6 h). La mortalité cardiaque au-delà de trente jours était également plus faible lors d'une reperfusion précoce (9,1% si <2 h vs 16,3% si > ou = 2 h, $p = 0,02$) et relativement indépendante du délai de reperfusion après 2 h (16,4% entre 2 à 4 h, 16,9% entre 4 à 6 h, de 15,6% si > 6 h). L'amélioration de la FEVG était plus grande dans le groupe reperfusion précoce et relativement faible pour une reperfusion survenant après un délai de 2 h (6,9% si <2 h vs 3,1% si > ou = 2 h, $p = 0,007$). Depuis de nombreuses études ont validé cette approche et on note une nette amélioration du pronostic à court, moyen et long terme des patients ayant eu un IDM [68, 69, 70] concernant la mortalité et la FEVG.

Cependant nombreux sont les patients qui ont une FEVG altérée après une prise en charge optimale. Le remodelage ventriculaire gauche (VG) après infarctus aigu du myocarde a bien

été décrit dans la littérature. Cependant, il y a clairement un manque de données sur l'incidence et les facteurs de risque de remodelage du VG dans la pratique clinique moderne. Jusqu'à présent nos thérapeutiques intègrent l'utilisation généralisée des stratégies de reperfusion aiguë et l'utilisation quasi systématique de médicaments dit "anti remodelling", tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de l'angiotensine [71] et les bêta-bloquants [72]. L'étude REVE 1 et 2 [73, 74] a tenté de prédire les facteurs associés au remodelage ventriculaire favorable ou défavorable suite à un IDM antérieur inaugural à 3 mois et un an : 512 patients avec un IDM antérieur inaugural ont été inclus dans deux études prospectives sur le remodelage ventriculaire gauche (REVE-1 et REVE-2). Dans les deux cohortes, il y avait une diminution significative du Wall Motion Index Score entre l'évaluation à la sortie et à 1 an ($1,87 \pm 0,15$ à $1,71 \pm 0,21$ [$p < 0,0001$] dans REVE-1, et de $1,91 \pm 0,15$ à $1,64 \pm 0,28$ [$p < 0,0001$] dans REVE-2), ce qui indique une amélioration de la fonction systolique. La fraction d'éjection ventriculaire est passée de $49,6 \pm 9,5\%$ à la sortie d'hospitalisation à $51,5 \pm 9,5\%$ à 1 an dans REVE-1 ($p < 0,008$), et de $49,8 \pm 8,3\%$ à $55,5 \pm 9,8\%$ dans REVE-2 ($p < 0,0001$). L'amélioration principale a eu lieu au cours des 3 premiers mois après la sortie, mais il y avait encore de la récupération significative entre 3 mois et 1 an. Le taux créatine kinase était la seule variable indépendante associée à la récupération de la FEVG dans les deux études. Les patients récupérant peu ou pas ont eu la plus grande augmentation des volumes ventriculaires gauches à un an. Dans l'étude REVE, 266 patients avec IDM antérieur inaugural et atteinte de ≥ 3 segments akinétiques en échocardiographie ont été inclus. Le suivi était de 1 an avec évaluation échographique. La revascularisation aiguë a été tentée chez 220 patients soit 83% de l'effectif (29% par angioplastie primaire et 54% par thrombolyse). Pendant l'hospitalisation, 99% des patients ont bénéficié d'une coronarographie et 87% eu une revascularisation coronaire de la lésion responsable de l'infarctus par la mise en place d'un stent. A un an, l'évaluation échocardiographique montre

une diminution du Wall Motion Index Score et une augmentation de la FEVG. Le remodelage du VG (>20% d'augmentation du VTD) a été observée chez 67 patients (31%). Il y avait chez ces patients une augmentation significative du volume de fin de diastole (VTD; 56,4 + / - 14,7 ml/m² initiale, 59,3 + / - 15,7 ml/m² à 3 mois, 62,8 + / - 18,7 ml/m² à 1 an, p < 0,0001) Le pic de la créatine kinase, la pression artérielle systolique, et le Wall Motion Index Score ont été indépendamment associés aux modifications du VTD. Ces études montrent que les thérapeutiques actuelles ne suppriment pas complètement le remodelage ventriculaire gauche qui reste défavorable chez au moins un tiers des patients.

Dans notre étude, la FEVG moyenne chez tous les patients à leur arrivée était de 34%. Le principal facteur de risque retrouvé était un ROSC plus long. En effet, les patients avec une FEVG J1 ≤35% avaient un ROSC à 27 minutes contre 14 minutes pour ceux avec une FEVG >35%. A noter que la localisation de la lésion coronaire retrouvée responsable du SCA initial à la coronarographie et le pic de troponine ne présentaient pas de rapport statistiquement significatif avec la FEVG à J1 (données contradictoires avec les données concernant l'IDM sans ACC). Cela nous incite à penser que le mécanisme d'altération de la FEVG à J1 n'est pas essentiellement dû à une nécrose liée à l'ischémie coronaire mais plutôt aux effets d'une atteinte plus globale en rapport avec des lésions d'ischémie-reperfusion dû à l'ACC et le délai de ROSC. La dysfonction ventriculaire gauche retrouvée en ETT serait principalement en rapport avec une sidération ou « stunning » due au bas débit suivant l'ACC. Braunwald et al. [75] ont décrits le myocarde sidéré comme un dysfonctionnement, post ischémie prolongée, du tissu viable récupéré par reperfusion. Le scénario en base nécessite un épisode d'ischémie transitoire mais prolongé. Dans le domaine clinique, cet épisode d'ischémie transitoire peut être dû à une occlusion coronaire totale (dans le cadre d'un SCA le plus souvent), une ischémie par augmentation de la demande en oxygène face à un flux coronaire réduit en raison d'une sténose significative d'une artère coronaire, ou une ischémie

plus globale comme dans l'ACC ou la circulation extra corporelle (CEC). Lors d'un épisode d'ischémie, des anomalies régionales du mouvement de la paroi ventriculaire gauche se développent dans la région de l'ischémie. Si le cœur est globalement ischémique, par exemple lors d'une CEC ou d'un ACC, le cœur entier est soumis à la dysfonction contractile. Après soulagement de l'ischémie, le myocarde post ischémique altéré mais viable nécessite plusieurs heures à plusieurs jours avant que la fonction soit entièrement restaurée [76, 77]. C'est ce retour lent de la fonction cardiaque après résolution d'une ischémie qui a été appelé « stunning ». Le temps nécessaire à un retour à la fonction de base dépend d'un certain nombre de paramètres : la durée de l'agression ischémique initiale, la sévérité de l'ischémie pendant l'atteinte, et la qualité de la restauration du flux artériel.

Ainsi, dans notre étude la FEVG à J1 est l'un des facteurs associés à une meilleure FEVG à J5-J7. Les patients qui récupèrent le plus en termes de FEVG sont ceux avec une FEVG à J1 la moins altérée ; en effet les patients avec une FEVG supérieure à 50% à J5-J7 ont en moyenne 39% de FEVG à J1 contre 27% pour les patients qui gardent une FEVG <50% à J5-J7. La qualité de la récupération dépend donc de la sévérité de l'atteinte initiale. Nous avons vu plus haut que le facteur associé à la FEVG à l'entrée était la durée du ROSC. Le ROSC ne ressort pas comme facteur associé indépendant à la FEVG à J5-J7 en analyse multivariée dans notre étude.

L'observation d'un myocarde blessé de façon réversible mais échouant à se contracter, c'est à dire, le « stunning », dans les suites d'un épisode d'ischémie puis de reperfusion a été décrit pour la première fois dans le milieu des années 1970 par Heyndrickx et al [76,78]. Des expériences animales notamment sur le chien ont évalué ce phénomène. Ainsi, la longueur et l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche ont été mesurées après occlusion d'une artère coronaire de 5 à 15 minutes, suivie d'une reperfusion. Suite à une ischémie de 5 minutes, la fonction régionale était restée déprimée jusqu'à 2 heures suivant la reperfusion et on notait

une récupération complète au bout de 6 heures. Quand l'ischémie était étendue à 15 minutes, le ventricule gauche restait hypokinétique de façon globale plus de 6 heures après la restauration du flux tandis que les anomalies de l'ECG et le flux sanguin coronaire étaient très rapidement revenus à la normale. Il y avait donc là un aspect important du myocarde sidéré : l'existence d'un « mismatch » entre le flux restauré et la fonction myocardique qui reste altérée. L'autre aspect important du myocarde sidéré est que celui-ci est capable de se contracter lorsqu'il est exposé à des stimuli inotropes. Par conséquent, la dopamine, la dobutamine, l'isoprotérénol, la potentialisation post extrasystolique et même le calcium exogène peuvent restaurer la contraction du myocarde sidéré [79, 80, 81]. Enfin, il semble que le « stunning » se voit également dans le myocarde récupéré suite à une reperfusion artérielle tardive (après des périodes de 1 à 3 heures) ; c'est à dire, des périodes qui se traduisent par d'importantes quantités de nécrose dans les tissus atteints. Les « vivants », c'est-à-dire les myocytes blessés de façon réversibles dans ces zones sont soupçonnés d'être sidérés, mais l'étude de la fonction contractile dans ce tissu est compliquée par la présence de nombreux myocytes morts. Parce que ni les myocytes nécrotiques ni ceux avec une ischémie persistante ne peuvent se contracter, et parce que la proportion de myocytes morts varie avec la circulation collatérale, l'étude de ces tissus apporte peu d'informations sur les mécanismes du « stunning » car nous ne pouvons les différencier sur le plan fonctionnel. Les résultats de Bolli et al. [82,83] ont montré que 50 % à 70 % du « stunning » était dû à un relargage massif de ROS, libérés au cours des premières minutes de reperfusion. Ces ROS de demi-vie courte comprennent l'anion superoxyde et le radical hydroxyle formé à partir de l'ion superoxyde par des réactions de catalyse de métaux lourds. Cela signifie que beaucoup des effets du « stunning » sont une complication de la reperfusion [84]. Le « stunning » est donc une forme de lésion de reperfusion et est responsable en grande partie de la dysfonction VG post ACC suite à un SCA.

Les patients tirant un bénéfice maximal en termes d'amélioration de la FEVG à J5-J7 étaient ceux ayant bénéficiés de l'HT. Ainsi, les patients du groupe HT avaient une FEVG à 52% à J5-J7 contre 41% pour ceux sans HT. Cette amélioration de la FEVG était possiblement liée à une diminution majeure du « stunning », en lien avec le syndrome d'ischémie-reperfusion global. L'HT a aussi probablement participé à une diminution du syndrome d'ischémie-reperfusion local (zone de l'infarctus) ayant permis de moindres lésions de reperfusion lors de la coronarographie et limiter ainsi l'étendu de la nécrose myocardique. Dans ce contexte, les études animales [71, 85] suggèrent un meilleur rendement de l'HT si cette dernière est réalisée et est efficace avant la reperfusion. Chez l'animal de nombreuses études ont montré l'intérêt de l'hypothermie dans la prise en charge des infarctus avec une nette diminution de la taille de l'infarctus. L'étude de Göteborg [41] montre que le refroidissement en pré-reperfusion réduit de 43% la taille de l'infarctus par rapport à l'hypothermie post reperfusion et 39% par rapport au groupe normothermie. Dans notre étude, les patients avec un DHE < 2 heures avaient une amélioration encore supérieure de la FEVG à J5-J7, meilleure que celle observée chez les patients avec un DHE plus long (55% versus 48%). Cette évolution positive renforce l'hypothèse selon laquelle le « stunning », en rapport avec la durée du ROSC post ACC et les lésions de reperfusion post coronarographie, sont les responsables principaux de la chute du débit cardiaque à la phase initiale. L'HT est donc, au vu de ces constatations et des expériences fondamentales précédemment citées l'un des moyens essentiels dans le pauvre arsenal thérapeutique actuel pour lutter contre les lésions d'ischémie-reperfusion dont le « stunning » fait partie. Dès lors le rôle de l'HT sur le pronostic cardiaque à long terme semble devenir très prometteur chez ce type de patient.

Enfin l'association du pic troponine à la FEVG à J5-J7 est difficile d'interprétation en raison du faible effectif de notre étude. En effet, le pic de troponine n'est pas associé (stricto sensu) à une amélioration de la FEVG à J5-J7 en analyse univariée bien qu'il existe une tendance

forte à cette association (5643 ng/ml pour une FEVG J5-J7 >50% versus 14895 ng/ml pour une FEVG J5-J7 <50% ; $p = 0,121$). En analyse multivariée lorsque le modèle est forcé avec des variables de poids, dont faisait partie la troponine (reflet de la taille de l'IDM), cette association devient significative ($p=0,022$). Nous prenons avec beaucoup de réserve ce résultat d'autant plus qu'il s'agit du pic de troponine et non de l'aire sous la courbe de l'évolution de la troponine qui est le meilleur reflet de la sévérité d'un IDM. Par ailleurs une élévation de troponine dans ce contexte est toujours multifactorielle : l'ischémie suite à l'arrêt cardiaque, le massage cardiaque externe, les chocs électriques externes, l'état de choc initial, le stunning et enfin la nécrose suite à un IDM. En tout état de cause, il nous semble licite au vu des résultats cités précédemment d'évoquer une tendance manifeste selon laquelle l'élévation majeure de la troponine initiale pourrait être associée à une moins bonne fonction ventriculaire gauche à J5-J7 (<50%). L'élévation de troponine à ces taux est dans ce contexte clinique très vraisemblablement liée à l'étendue et la sévérité de l'IDM initial. La troponine servirait de marqueur de l'étendue des zones nécrotiques : zones qui par définition n'ont pas de potentiel de récupération contrairement au « stunning ».

C- Limites de l'étude

Notre étude présente de nombreux biais comprenant notamment son caractère rétrospectif. Il s'agit par ailleurs d'une étude avec un effectif réduit à 39 patients lui conférant un manque de puissance.

La décision de mise ou non en HT n'était pas non plus codifiée par un protocole et sa mise en route était laissée à la discrétion du praticien prenant en charge le patient. Les raisons de la non mise en route n'ont souvent pas été précisées. De plus nous remarquons que la majorité des patients non mis en HT ont été ceux qui ont été pris en charge lors de la période 2009-2010 soit les plus anciens de notre cohorte.

Enfin, les relevés de la FEVG en échocardiographie ont été réalisés par des opérateurs de niveaux différents sans protocole dans la prise des mesures.

CONCLUSION

Notre étude montre les effets bénéfiques de l'HT modérée sur l'hémodynamique des patients hospitalisés pour ACC post SCA avec sus-décalage du segment ST. Les effets de l'HT sont manifestes dès sa mise en œuvre par son action bimodale sur le cœur, par l'amélioration de l'inotropisme, et le système vasculaire, en luttant contre la vasoplégie.

L'HT était significativement associée avec une récupération myocardique plus importante et un DHE court permettait d'améliorer encore ce bénéfice. L'existence de cette amélioration sous HT et sa qualité traduirait la prépondérance du « stunning » comme mécanisme principal de la dysfonction ventriculaire gauche observée lors de la prise en charge initiale des ACC. Le pic de troponine pourrait être un élément associé à la FEVG à J5-J7. Son élévation majeure serait le reflet de l'étendue de la nécrose induite par l'infarctus et s'associerait donc à une FEVG < 50% à J5-J7.

Cependant il convient de modérer les résultats de notre étude en raison de biais liés notamment au caractère rétrospectif et au faible nombre de patients inclus.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zheng ZJ. Sudden cardiac death in the United States. 1989 to 1998. *Circulation*. 2001 ; 104 : 2158-63
2. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009 Jul ; 37(7 Suppl):S186-202.
3. Allen BS. Studies of isolated global brain ischaemia : A new large animal model of global brain ischaemia and its baseline perfusion studies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 May ; 41(5):1138-46.
4. Pan J. Reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies. *Neuroradiology*. 2007 Feb ; 49(2):93-102.
5. Liu L. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci*. 2007 Jan ; 1;12:816-25.
6. Kuboyama K. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs : a prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1993 Sep ; 21(9):1348-58.
7. Benhabbouche S. Base des phénomènes d'ischémie reperfusion et de la protection myocardique. *Ann Fr Anesth Réan*. 2011; 30:S2-S16
8. Rinne Tt. Cardioprotection and cardioplegia. *Textbook of cardiothoracic anesthesiology*. New York, McGraw-Hill Co. 2001 ; 488-511
9. Frassdorf J. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Br J Anaesth* .2009 ; 103:89-98
10. Yellon Dm. Myocardial reperfusion injury. *N Engl j Med*. 2007 ; 357 :1121-35
11. Buckberg Gd. Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987 ; 93:127-35
12. Buckberg Gd. Update on current techniques of myocardial protection. *Ann Thorac Surg*. 1995 ; 60:805-14
13. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*. 1994 ; 81:637-47.
14. Adrie C. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*. 2002 ; 106:562-8.
15. Gando S. Out-of-hospital cardiac arrest increases soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase associated with endothelial injury. *Intensive Care Med*. 2000 ; 26:38-44.

16. Adrie C. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol.* 2005 ; 46:21-8.
17. Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med.* 1988 ; 16:942-6.
18. Laurent I. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2002 ; 40:2110-6.
19. Zhao.H. Molecular mechanisms of therapeutic hypothermia on neurological function in a swine model of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2012 Jul ; 83(7):913-20.
20. White BC. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci.* 2000 Oct ; 1;179(S 1-2):1-33.
21. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002 Feb ; 21;346(8):549-56.
22. Bernard SA. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002 Feb ; 21;346(8):557-63.
23. Nielsen N, TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013 Dec ; 5;369(23):2197-206
24. Grover FI. The Society of thoracic Surgeons national Database. Current status and future directions. *Ann Thorac Surg.* 1999 ; 68:367-73
25. Azmoon S, Neurologic and cardiac benefits of therapeutic hypothermia. *Cardiol Rev.* 2011 ; 19:108-14
26. Ning XH. Hypothermia preserves function and signaling for mitochondrial biogenesis during subsequent ischemia. *Am J Physiol.* 1998 Mar ; 274(3 Pt 2):H786-93.
27. Ning XH. Moderate hypothermia (30 degree C) maintains myocardial integrity and modifies response of cell survival proteins after reperfusion *Am J Physiol.* 2007 Oct ; 293(4) : H2119-28.
28. Ning XH. Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. *Am J Physiol.* 2002 may ; 92(5) :2200-7
29. Ning XH, Xu CS, and Portman MA. Mitochondrial protein and HSP70 signaling after ischemia in hypothermic-adapted hearts augmented with glucose. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 1999 ; 277: R11–R17.
30. Ning XH. Temperature threshold and modulation of energy metabolism in the cardioplegic arrested rabbit heart. *Cryobiology.* 1998 ; 36: 2–11.
31. Bialik S. Myocyte apoptosis during acute myocardial infarction in the mouse localizes to hypoxic regions but occurs independently of p53. *J Clin Invest.* 1997 ; 100: 1363–1372.
32. Bossenmeyer-Pourie C. Effects of hypothermia on hypoxia-induced apoptosis in cultured neurons from developing rat forebrain: comparison with preconditioning. *Pediatr Res.* 2000 ; 47: 385–391.

33. Long X. p53 and the hypoxia-induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest.* 1997 ; 99: 2635–2643.
34. Ning XH. Temperature threshold and preservation of signaling for mitochondrial membrane proteins during ischemia in rabbit heart. *Cryobiology.* 1998 ; 36: 321–329.
35. Qing M. Moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass increases intramyocardial synthesis of heat shock protein 72. *J Thorac Cardiovas Surg.* 2002 ; 124:724–31.
36. Antilla V. Higher bypass temperature correlates with increased white cell activation in the cerebral microcirculation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 ; 127:17818.
37. Chello M. Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a randomized comparison of hypothermic and normothermic circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 ; 11:162–8.
38. Otake H. Catheter-based transcatheter myocardial hypothermia attenuates arrhythmia and myocardial necrosis in pigs with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007 ; 40:250–60.
39. Dae MW. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol.* 2002 ; 282:H1584–91.
40. Hale SL. Hypothermia during reperfusion limits ‘no-reflow’ injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2003 ; 59:715–22.
41. Götberg M. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008 ; 10; 8:7.
42. Grines C. Intravascular Cooling Adjunctive to PCI for Acute Myocardial Infarction. Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Washington DC September 2004.
43. O'Neill W. Cooling as an adjunct to primary PCI for myocardial infarction. Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapies Washington DC September 2003.
44. Koreny M. Effect of cooling after human cardiac arrest on myocardial infarct size. *Resuscitation.* 2009 Jan ; 80(1):56-60.
45. Erlinge D. A pooled analysis of the effect of endovascular cooling on infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. *EuroIntervention.* 2013 ; 22;8(12):1435-40.
46. Skulec R. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Feb ; 52(2):188-94.
47. Zobel C. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med.* 2012 Jun ; 40(6):1715-23.
48. Hochman J. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1999 ; 341: 625–634.

49. Jacobs AK. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction : a report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003 ; 41: 1273–1279.
50. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: overall findings of the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2000 ; 36: 1063
51. Dixon SR. Clinical predictors of in-hospital death in patients with cardiogenic shock selected to undergo early revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2002 ; 39 (suppl A): 808–1
52. Neumann FJ. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995 ; 92: 748–755.
53. Wildhirt SM. Involvement of inducible nitric oxide synthase in the inflammatory process of myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1995 ; 50: 253
54. Alonso Dr. Pathophysiology of cardiogenic shock: quantification of myocardial necrosis, clinical, pathologic and electrocardiographic correlations. *Circulation.* 1973 Sep ; 48(3):588-96
55. Antman EM. Acute myocardial infarction. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001 : 1395
56. Menon V. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med.* 2000 ; 108: 374
57. Wollert KC. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol as the sun and center of the β -blocker world? *Circulation.* 2002 ; 106: 2164–2166.
58. Cotter G. The predictive value of hemodynamic parameters in cardiogenic shock due to myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. *Euro J Heart Fail abstract.* In press.
59. Hochman JS. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 1999 ; 341:625–634
60. Fincke R. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol.* 2004 ; 44:340–348
61. Ashruf Jf. New insights into the pathophysiology of cardiogenic shock : the role of the microcirculation. *Curr Opin Crit Care.* 2013 Oct ; 19(5):381-6
62. Boyer,Nh. Induced hypothermia in dogs with acute myocardial infarction and shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977 Aug ; 74(2):286-94
63. Götberg M. Mild hypothermia reduces acute mortality and improves hemodynamic outcome in a cardiogenic shock pig model. *Resuscitation.* 2010 Sep ; 81(9):1190-6.

64. Schmidt-Schweda S. Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation*. 2013 Mar ; 84(3):319-25.
65. Emmett JD. A review of heart rate and blood pressure responses in the cold in healthy subjects and coronary artery disease patients. *J Cardiopulm Rehabil*. 1995 ; 15:19–24.
66. Steg PG, for the CAPTIM investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. Data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003 ; 108 : 2851-6.
67. Bruce R Brodie. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998 ; 32(5):1312-1319.
68. De Luca G. Time to treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J*. 2004 Jun ; 25(12):1009-13.
69. Mc Namara R. Effect of Door-to-Balloon Time on Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006 ; 47(11):2180-2186.
70. De Luca G. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction. Every minute of delay counts. *Circulation*. 2004 ; 109 : 1223-5.
71. Wong CM. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: The CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov ; 12;62(20):1845-54.
72. Wikstrand J. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Intern Med*. 2014 Feb ; 275(2):134-43.
73. Savoye C. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REmodelage VEentriculaire [REVE] study group). *Am J Cardiol*. 2006 Nov ; 1;98(9):1144-9.
74. Bauters C. Late recovery in left ventricular systolic function after discharge of patients with a first anterior myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Oct ; 103(10):538-45.
75. Braunwald E. The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982 ; 66: 1146.
76. Heyndrickx GR. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest*. 1975 ; 56: 978–985.
77. Bolli R. Time-course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1988 ; 254: H102–H114.
78. Heyndrickx GR. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol*. 1978 ; 234: H653

79. Ambrosio G. Effects of ATP precursors on ATP and free ADP content and functional recovery of postischemic hearts. *Am J Physiol.* 1989 ; 256: H560–H566.
80. Ito Br. Reversibly injured, postischemic canine myocardium retains normal contractile reserve. *Circ Res.* 1987 ; 61: 834–846
81. Arnold Jmo. Inotropic stimulation of reperfused myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 1985 ; 6: 1026–1034.
82. Myers ML, Bolli R. Enhancement of recovery of myocardial function by oxygen free-radical scavengers after reversible regional ischemia. *Circulation.* 1985 ; 72: 915–921.
83. Bolli R. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 ; 86: 4695–4699.
84. Bolli R. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion: evidence that myocardial “stunning” is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res.* 1989 ; 65: 607–622.
85. Kanemoto S. Mild hypothermia to limit ischemia-reperfusion injury : importance of timing. *Ann Thoac Surg.* 2009 Jan ; 87(1) :157-63

AUTEUR : MOHAMMAD Usman

Date de Soutenance : Mardi 08 juillet 2014

Titre de la Thèse : Impact de l'hypothermie thérapeutique sur la FEVG à une semaine des patients hospitalisés pour un arrêt cardio-circulatoire compliquant un infarctus du myocarde

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES Cardiologie

Mots-clés : Arrêt cardio-circulatoire, STEMI, ROSC, Hypothermie thérapeutique, FEVG J5-J7, FEVG J1, pic de troponine

Introduction : Chaque année, 30.000 à 50.000 nouveaux cas d'arrêts cardio-circulatoires (ACC) surviendraient en France. L'Hypothermie Thérapeutique (HT) permet de réduire les complications liées au syndrome d'ischémie-reperfusion au niveau cérébral mais aussi cardiaque. De nombreuses études chez l'animal et chez l'homme ont montré la capacité de l'HT à supprimer simultanément plusieurs voies pathologiques au niveau cardiaque. Nous avons donc voulu étudier l'impact de l'HT sur la FEVG à une semaine chez des patients présentant un ACC compliquant un syndrome coronaire aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective portant sur 209 patients ayant présenté un ACC ressuscité arrivés vivants au centre hospitalier régional et universitaire de Lille entre 2009 et 2012. Parmi eux, 45 patients se présentant dans un contexte d'ACC compliquant un SCA avec sus-décalage du segment ST ont été inclus. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact de l'HT sur le degré de récupération de la FEVG entre J5 et J7.

Résultat : Les patients ayant eu une HT avaient une FEVG à 52% à J5-J7 contre 41% pour ceux n'ayant pas eu d'HT ($p=0,010$). Dans le groupe FEVG à J5-J7 $>50\%$ (valeur médiane), 90% des patients ont bénéficié d'une HT contre 40% dans le groupe FEVG à J7 $\leq 50\%$ ($p=0,022$). De plus, Les patients ayant eu un délai d'hypothermie efficace (DHE) <2 heures avaient une FEVG à J5-J7 à 55% contre 48% pour ceux avec un DHE >2 heures et 41% pour ceux sans HT ($p=0,050$). En analyse multivariée, les facteurs associés à la récupération de la FEVG à J5-J7 étaient l'HT (OR : 6,545 ; IC 95% [1,170 - 36,608] ; $p=0,008$), la FEVG à J1 (OR : 5,200 ; IC 95% [1,317 - 20,539] ; $p=0,002$) et le pic de troponines (OR : 1,161 ; IC 95% [0,629 - 2,154] ; $p=0,02$).

Conclusion : L'HT était significativement associée avec une récupération myocardique plus importante et un DHE court permettait d'améliorer encore ce bénéfice. L'existence de cette amélioration sous HT et sa qualité traduirait la prépondérance du « stunning » comme mécanisme principal de la dysfonction ventriculaire gauche observée lors de la prise en charge initiale des ACC.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

Assesseurs : Mademoiselle le Professeur Fabienne SAULNIER

Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN

Monsieur le Docteur Gilles LEMESLE (DT)