



**HAL**  
open science

# Etude expérimentale de l'arrêt cardiaque réfractaire chez le porc : nouvelles approches thérapeutiques

Alice Hutin

► **To cite this version:**

Alice Hutin. Etude expérimentale de l'arrêt cardiaque réfractaire chez le porc : nouvelles approches thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est, 2017. Français. NNT : 2017PESC0030 . tel-01763141

**HAL Id: tel-01763141**

**<https://theses.hal.science/tel-01763141>**

Submitted on 10 Apr 2018

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

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

**ÉCOLE DOCTORALE : SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ**

Spécialité : Biologie cellulaire et moléculaire

**ANNÉE : 2017**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2017

À L'UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-EST-CRÉTEIL

pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS-EST**

Par

**Alice HUTIN**

**ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ARRET CARDIAQUE  
RÉFRACTAIRE CHEZ LE PORC :  
NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES**

JURY :

Président du jury **Pr Pierre CARLI**

Rapporteur **Dr Florence DUMAS**

Rapporteur **Dr Guillaume DEBATY**

Examineur **Pr Alain CARIOU**

Examineur **Pr Bijan GHALEH**

Directeur de thèse **Pr Renaud TISSIER**

Co-directeur **Dr Lionel LAMHAUT**



# Sommaire

INTRODUCTION .....	10
SYNTHESE BIBLIOGRAPHE .....	15
I. Epidémiologie, définitions et physiopathologie de l'arrêt cardiaque .....	16
A. Epidémiologie de l'arrêt cardiaque .....	16
B. Physiopathologie de l'arrêt cardiaque .....	17
C. L'arrêt cardiaque réfractaire .....	22
II. Prise en charge de l'arrêt cardiaque.....	24
A. Principes généraux de la réanimation cardiopulmonaire.....	25
B. Organisation de la prise en charge dans le système de soin.....	40
C. Prise en charge après la reprise d'activité cardiaque spontanée et syndrome post-arrêt cardiaque.....	44
D. Prise en charge de l'arrêt cardiaque réfractaire.....	55
E. Conclusion.....	61
III. Nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement de l'arrêt cardiaque.....	62
A. Modèles expérimentaux.....	62
B. Ventilation liquidienne totale et hypothermie.....	63
C. Arrêt cardiaque réfractaire et « Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation »	70
D. Conclusion.....	77

ETUDE EXPERIMENTALE .....	79
I. Objectif des travaux expérimentaux .....	80
II. Matériel et méthodes.....	83
A. Conditions générales.....	83
B. Méthode de ventilation liquidienne totale .....	85
C. Méthode d'Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation .....	88
D. Paramètres généraux analysés .....	89
E. Evaluation de la taille d'infarctus.....	90
F. Analyses statistiques.....	91
III. Résultats .....	94
A. Effets de la ventilation liquidienne totale chez le gros animal en conditions physiologiques et pendant l'arrêt cardiaque.....	94
B. Effet de la revascularisation coronaire précoce dans un modèle d'arrêt cardiaque réfractaire ischémique sous assistance circulatoire extracorporelle.....	108
IV. Discussion .....	120
V. Conclusion.....	124
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	125

## Liste des abréviations

AC : arrêt cardiaque

ALS: Acute life support

BLS: basic life support

CCT: contrôle ciblé de la température

DDAC: Don d'organe après arrêt cardiaque

DAE : Défibrillateur automatisé externe

ECG : électrocardiogramme

ECPR: Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation

EtCO<sub>2</sub> : End tidal CO<sub>2</sub>

ERO: Espèce réactive de l'oxygène

FC: Fréquence cardiaque

FV: Fibrillation ventriculaire

HT : hypothermie thérapeutique

ILCOR: International Liaison Committee on Resuscitation

IOT: Intubation orotrachéale

MCE: Massage cardiaque externe

PAM : Pression artérielle moyenne

PFC: perfluorocarbones

RACS : reprise d'une activité cardiaque spontanée

RCP : réanimation cardiopulmonaire

VLT : ventilation liquidienne totale

## Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la chaîne de survie de l'arrêt cardiaque. ....	11
Figure 2 : Diagramme de flux du registre du Centre d'Expertise de la Mort Subite à Paris sur une période de 2 ans.....	17
Figure 3 : Troubles ioniques résultants des lésions d'ischémie reperfusion au cours d'un arrêt cardiaque.....	19
Figure 4 : Résumé des mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions tissulaires durant le syndrome post arrêt cardiaque.....	20
Figure 5 : Illustration de la phase de décompression pendant le massage cardiaque externe lors d'une réanimation cardiopulmonaire conventionnelle ou lors d'une réanimation cardiopulmonaire avec l'utilisation de la compression active associée à une valve d'impédance.....	33
Figure 6: Effet hémodynamique du « Head up CPR », c'est-à-dire de la réanimation cardiopulmonaire avec surélévation de la tête.....	35
Figure 7 : Evolution de l'amplitude de la fibrillation ventriculaire en fonction du temps, au cours d'un arrêt cardiaque.....	36
Figure 8 : Livraison d'un défibrillateur automatique externe par drone .....	41
Figure 9 : Algorithme de prise en charge avancée de l'arrêt cardiaque selon le Conseil Français de Réanimation Cardiopulmonaire (CFRC), adapté d'après les dernières recommandations internationales publiées en 2015.....	43
Figure 10 : Positionnement du dispositif Rhinochill® chez un patient .....	51
Figure 11: Post conditionnement ischémique par interruption de la réanimation cardiopulmonaire au cours d'un arrêt cardiaque expérimental chez le porc.....	53
Figure 12: Relation entre la probabilité de survie grâce à <i>l'Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation</i> et la durée de réanimation.....	59

Figure 13 : Vitesses de refroidissement permises par la ventilation liquidienne totale (VLT) chez des lapins par rapport à un refroidissement conventionnel avec une solution froide (NaCl 4°C).....	66
Figure 14 : Pourcentage de survie au décours d'un arrêt cardiaque compliquant un infarctus du myocarde chez le lapin et répartition des causes supposées de décès.....	69
Figure 15 : Représentation schématique de la mise en place des canules artérielle et veineuse dans les vaisseaux fémoraux en vue d'une assistance circulatoire .....	71
Figure 16 : Correction des paramètres hémodynamique et métaboliques par <i>Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation</i> dans un modèle d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire chez le porc .....	73
Figure 17 : Proposition d'algorithme d'aide à la décision pour l'indication de <i>l'Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation</i> au cours d'un arrêt cardiaque réfractaire, selon le Comité Français de Réanimation Cardio-pulmonaire .....	75
Figure 18 : Représentation schématique de l'instrumentation chirurgicale .....	84
Figure 19 : Photographie et schéma du prototype du ventilateur liquidien total.....	86
Figure 20 : Dispositif miniaturisé Maquet Cardiohelp® utilisé en cas d' <i>Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation</i> .....	88
Figure 21 : Protocole expérimental de ventilation liquidienne à cœur battant.....	96
Figure 22 : Protocole expérimental d'arrêt cardiaque avec une réanimation cardiopulmonaire prolongée .....	98
Figure 23 : Evolution des températures au cours du protocole.....	100
Figure 24 : Evolution des températures (T°) au cours du protocole .....	102
Figure 25 : Evolution des paramètres hémodynamiques au cours du protocole.....	104
Figure 26 : Protocole expérimental d'AC réfractaire d'origine ischémique mis sous <i>Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation</i> .....	111

Figure 27 : Protocole expérimental (A), nombre d'animaux défibrillés (B), nombre d'animaux présentant une reprise d'activité spontanée (C) .....	113
Figure 28 : Fréquence cardiaque et pressions artérielle chez les animaux ayant fait l'objet d'une défibrillation efficace. ....	114
Figure 29 : Débit carotidien et d' <i>Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation</i> chez les animaux ayant fait l'objet d'une défibrillation efficace.....	117

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux bénéfices de la ventilation liquidienne totale dans les publications expérimentales sur des modèles animaux d'arrêt cardiaque ou d'infarctus du myocarde .....	67
Tableau 2 : Paramètres hémodynamiques et biochimiques des animaux soumis à une ventilation conventionnelle (groupe Témoin) ou une ventilation liquidienne totale en conditions physiologiques (groupe VLT).....	99
Tableau 3 : Paramètres hémodynamiques et biochimiques des animaux soumis à une ventilation conventionnelle (groupe Témoin) ou une ventilation liquidienne totale (groupe VLT), avant l'arrêt cardiaque ou au cours de la réanimation cardiopulmonaire (RCP). .....	103
Tableau 4 : Paramètres hémodynamique à l'état initial, après 10 minutes de réanimation cardiopulmonaire (RCP) et après 10 minutes <i>d'Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation</i> (ECPR, avant défibrillation et reperfusion).....	112
Tableau 5 : Paramètres biologiques évalués au cours du protocole .....	116

# **INTRODUCTION**

La prise en charge de l'arrêt cardiaque (AC) extrahospitalier fait l'objet de recommandations internationales <sup>1</sup>. Les différents volets de cette prise en charge sont schématisés par les 5 maillons de la « chaîne de survie » de l'AC (voir Figure 1). Cette chaîne s'est précisée et améliorée avec le temps, à tous les niveaux, dans l'objectif d'améliorer la survie.



**Figure 1 : Représentation schématique de la chaîne de survie de l'arrêt cardiaque.**

*Chaque maillon représente une étape de la prise en charge : appel des secours, initiation du massage cardiaque externe, défibrillation précoce, réanimation spécialisée, et soins hospitaliers après la reprise d'une activité cardiaque.*

En effet, l'AC est la source de lésions d'ischémie dans les différents organes, au premier plan desquels le cœur et le cerveau. Ces lésions sont plus ou moins étendues selon la durée de l'ischémie mais paradoxalement, la reperfusion obtenue par le massage cardiaque externe (MCE) et la reprise de l'activité cardiaque spontanée (RACS) a également des conséquences délétères. On parle de lésions d'ischémie-reperfusion. Les améliorations actuelles dans la prise en charge de l'AC extrahospitalier ont nécessité une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'AC afin d'améliorer l'efficacité de la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) et de sa prise en charge post-RACS. Les recommandations internationales sont réactualisées au moins tous les 5 ans par l'*International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)*.

Malgré l'amélioration des soins de réanimation, le pronostic des AC extrahospitaliers reste sombre avec un taux de survie inférieur à 10% <sup>2,3</sup>. Le pourcentage des AC présentant un rythme initial choquable diminue depuis quelques années <sup>4</sup>, du fait notamment de l'augmentation des comorbidités, tels que certaines cardiopathies, pouvant se compliquer d'AC sur rythme « non choquable ». L'amélioration de la prise en charge par l'initiation de la RCP et la défibrillation précoce par les témoins ne suffit pas à améliorer nettement le pronostic global des AC, malgré les efforts dans l'éducation du public et la généralisation de la présence des défibrillateurs externes dans les lieux publics. Les durées de réanimation médicalisée tendent à se prolonger et les lésions d'ischémie-reperfusion se majorent avec le temps. Un certain nombre de traitements sont à l'étude afin de tenter de limiter ces lésions. Le contrôle de la température corporelle après l'AC, voire l'induction d'une hypothermie thérapeutique à 33°C était par exemple recommandée jusqu'en 2015 pour l'amélioration du pronostic neurologique des patients comateux après un AC. Son efficacité a été remise en cause ces dernières années à la suite d'une étude clinique princeps <sup>5</sup> et de ses études ancillaires, montrant l'absence de bénéfice par rapport à un contrôle ciblé de la température à 36°C <sup>5</sup>. Pour autant, comme le montre de plus en plus de données physiopathologiques, le protocole idéal « d'administration » de l'hypothermie est crucial. C'est dans ce contexte que le laboratoire dans lequel j'ai conduit mes travaux, étudie une nouvelle approche, l'hypothermie par ventilation liquidienne, qui pourrait avoir un intérêt majeur pour limiter les séquelles de l'AC. Cette approche permet en effet d'induire une hypothermie extrêmement rapide, à la différence des techniques utilisées en pratique clinique, ce qui pourrait en accroître les bénéfices, comme nous l'expliquerons par la suite.

Par ailleurs, certains AC sont réfractaires aux manœuvres habituelles de réanimation cardio-pulmonaire (RCP) qui ne permettent pas d'obtenir une RACS. Toutefois, la définition, l'épidémiologie et la prise en charge de ces AC réfractaires restent floues. Les orientations possibles dans cette situation sont limitées et la plupart des patients sont déclarés décédés sur les lieux du fait des antécédents, du contexte et des paramètres de réanimation. Certains de ces patients peuvent toutefois être orientés vers des soins avancés tels que l'assistance circulatoire per-RCP dans l'espoir d'une RACS et d'un sauvetage cérébral. Cette approche, autrement appelée *Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR)*, est à présent recommandée dans la prise en charge de certains AC réfractaires, chez des malades sélectionnés ayant un espoir de récupération neurologique. Pour autant, la prise en charge thérapeutique mais aussi diagnostique de ces malades n'est pas encore standardisée et varie d'un pays ou d'une ville à l'autre <sup>6</sup>. Lorsque l'ECPR n'est pas indiquée, le prélèvement d'organe à cœur arrêté peut éventuellement être envisagé et justifie des soins spécifiques après la mort légale. La RCP est poursuivie dans cette perspective après déclaration du décès et doit être de bonne qualité afin d'optimiser la perfusion d'organe.

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier de nouvelles approches expérimentales de prise en charge de l'AC, visant à améliorer les deux derniers maillons de la chaîne de survie. Plus précisément, j'ai étudié deux stratégies thérapeutiques très distinctes pour la prise en charge de l'AC dans un modèle porcin, afin d'en préciser les bénéfices. Dans un premier temps, j'ai évalué la possibilité d'instaurer une hypothermie ultra-rapide par ventilation liquidienne totale (VLT) chez le gros animal, à cœur battant et au cours d'une RCP prolongée dans un modèle d'AC réfractaire. Le but était d'évaluer les vitesses de refroidissement, déjà connues chez le petit animal, dans ces deux

situations physiopathologiques différentes. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au bénéfice procuré par la revascularisation coronaire précoce dans un modèle d'AC réfractaire d'origine ischémique traité par ECPR.

Après une synthèse bibliographique des principaux travaux sur l'AC, sa physiopathologie et sa prise en charge, nous décrirons la méthode et les résultats obtenus dans ces deux études expérimentales.

# **SYNTHESE BIBLIOGRAPHE**

# **I. Epidémiologie, définitions et physiopathologie de l'arrêt cardiaque**

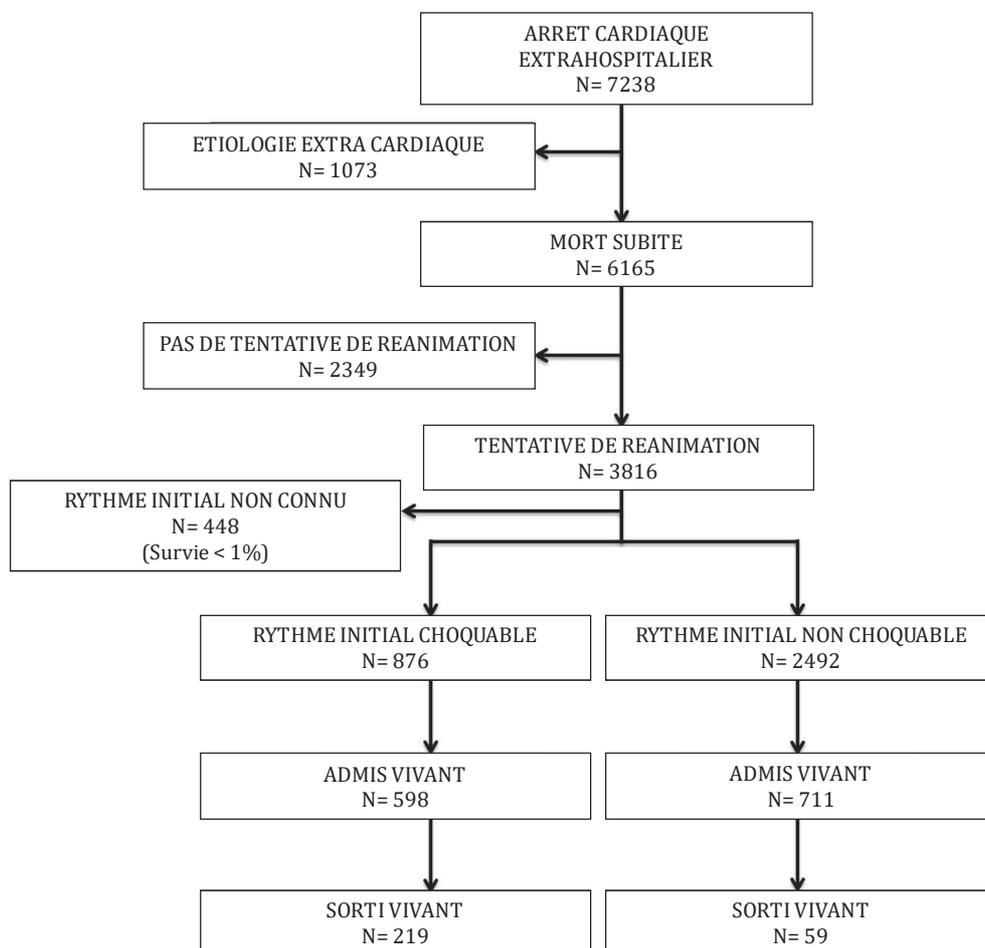
## ***A. Epidémiologie de l'arrêt cardiaque***

L'AC extrahospitalier non traumatique d'origine médicale est un problème majeur de santé publique dont le pronostic reste très sombre avec un taux de survie compris entre 5 et 10% <sup>2,7,8</sup>. La survie dépend de la précocité et de la qualité de la prise en charge initiale, notamment de la rapidité de la reconnaissance de l'AC et de l'appel des secours, du début du massage cardiaque par un témoin, et de l'existence d'une tentative de défibrillation précoce. Ces soins initiaux de réanimation sont symbolisés par les maillons de la chaîne de survie. Malgré l'amélioration de ces premières étapes de la prise en charge de l'arrêt cardiaque durant les dernières années, le taux de survie sans séquelle tend à stagner. Nous n'évoquerons pas ici les AC d'origine traumatique, dont la prise en charge est tout à fait spécifique.

Les données concernant les AC sont aujourd'hui de plus en plus précises grâce à la mise en place de registres nationaux, tel que le registre RéAC <sup>7</sup>. Les registres et différentes bases de données ont pour objectif de préciser les données épidémiologiques et anamnestiques des patients présentant un AC, afin de développer des indicateurs de prise en charge et d'essayer de les améliorer au fil du temps. Ceux-ci sont toutefois limités par leur manque d'exhaustivité. Le recueil de données est standardisé selon les recommandations d'Utstein <sup>9</sup>.

En Ile de France, un registre a été mis en place en mai 2011. Selon les données publiées récemment, sur 6165 patients ayant présenté une mort subite sur une période de 2 ans, 3816 ont bénéficié d'une RCP médicalisée (62%) <sup>2</sup> (Figure 2). Parmi ces

patients réanimés, 35% ont été admis vivants à l'hôpital avec un taux de survie à la sortie de 7,5% <sup>2</sup>. Le pourcentage de patient présentant un rythme initial choquable, le plus souvent une fibrillation ventriculaire était de 26% (876 patients/3368).



**Figure 2 : Diagramme de flux du registre du Centre d'Expertise de la Mort Subite à Paris sur une période de 2 ans, d'après Bougoïn et al. <sup>2</sup>**

## ***B. Physiopathologie de l'arrêt cardiaque***

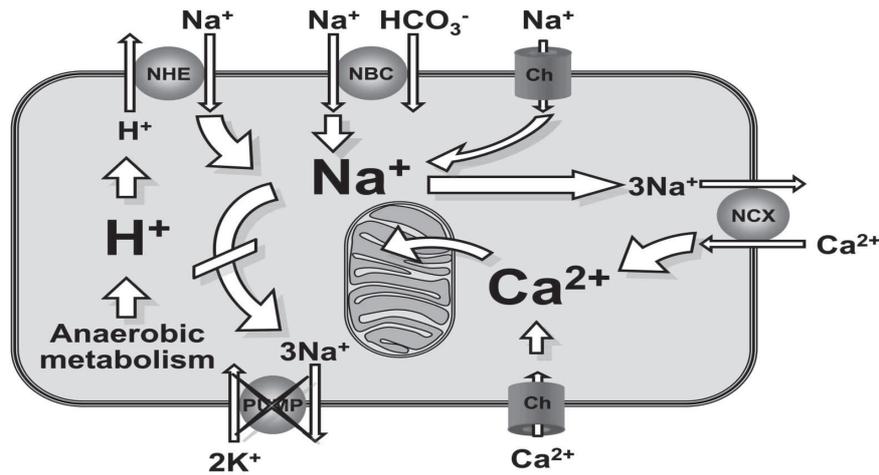
Les pathologies cardiovasculaires représentent la principale cause d'AC. Selon les résultats observés sur une cohorte française, l'AC serait d'origine cardiaque dans 65% des cas, et parmi ceux-ci 77% seraient d'origine ischémique présumée <sup>10</sup>. La mort subite d'origine cardiaque peut survenir chez des patients ayant des antécédents de

cardiopathie ischémique mais elle peut aussi être le premier signe de la maladie chez des patients auparavant asymptomatiques. Le syndrome coronaire aigu peut en effet se manifester sous la forme de troubles du rythme avec une hyperexcitabilité ventriculaire pouvant évoluer jusqu'à la fibrillation ventriculaire.

## **1. Rappel sur la physiopathologie générale de l'ischémie reperfusion**

Quelle que soit son étiologie, l'AC correspond à l'arrêt brutal de la circulation sanguine et des apports en oxygène. Il s'en suit une ischémie aigue des différents organes, au premier plan desquels le cœur et le cerveau. Le fonctionnement cellulaire aérobie habituel est interrompu par l'hypoxie. De nombreux désordres apparaissent alors secondairement, tels que la déplétion en ATP par l'interruption de la phosphorylation oxydative mitochondriale et le transfert vers un métabolisme anaérobie.

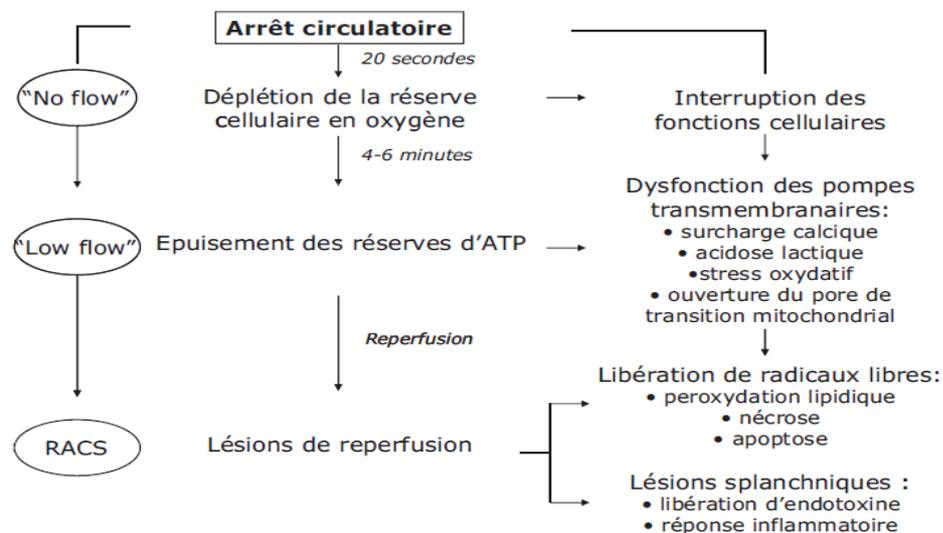
Au cours d'une ischémie, le rendement énergétique du métabolisme anaérobie est largement insuffisant et favorise l'apparition d'une acidose intracellulaire. Comme l'illustre la Figure 3, cette acidose est à son tour responsable d'une entrée de sodium par activation de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , d'une entrée d'eau responsable d'un œdème cellulaire et de l'activation de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . Il s'en suit une surcharge calcique intra-mitochondriale et intracellulaire <sup>11</sup>, qui favorise également la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), dont la synthèse tend déjà à s'accroître au cours de l'hypoxie.



**Figure 3 : Troubles ioniques résultants des lésions d'ischémie reperfusion au cours d'un arrêt cardiaque, d'après Ayoub et al. <sup>12</sup>**

Lors d'une véritable anoxie, la formation d'ERO est limitée par l'absence d'oxygène mais celle-ci augmente brutalement au moment de la reperfusion avec la reprise du fonctionnement de la chaîne mitochondriale et la normalisation du pH <sup>13</sup>. La formation des ERO associée à la surcharge calcique et à la carence énergétique favorise par la suite l'assemblage d'un pore de transition de perméabilité de la mitochondrie et l'activation de différentes voies de mort cellulaire <sup>12,14</sup>. La mort par nécrose et la perte de l'intégrité membranaire induisent secondairement une infiltration par les cellules inflammatoires et le déclenchement d'un syndrome post-AC « sepsis like » <sup>15,16</sup>. Ce syndrome inflammatoire implique notamment l'activation de la voie du complément, la libération de cytokines inflammatoires, et l'expression de molécules d'adhésion leucocytaire par les cellules endothéliales <sup>12</sup>. Il participe également à l'apparition de troubles de la coagulation et à une augmentation de la perméabilité vasculaire, favorisant une importante vasoplégie. Au niveau digestif, l'altération de la muqueuse digestive peut s'accompagner de la libération d'endotoxines et de la survenue de translocation bactérienne.

La reperfusion, liée à reprise d'une activité cardiaque exerce également des effets délétères qui s'ajoutent aux effets propres de l'ischémie <sup>12,14</sup>. Ces lésions apparaissent d'ailleurs dès l'initiation du MCE, avec une sévérité accrue après une période prolongée d'ischémie. Les organes les plus touchés sont le cerveau et le cœur, mais les atteintes diffuses contribuent au syndrome de défaillance multiviscérale <sup>16</sup>. Ces atteintes, plus ou moins sévères, conditionnent largement le pronostic au décours de la reprise potentielle d'une activité cardiaque. La Figure 4 illustre de façon schématique les différentes phases des lésions d'ischémie-reperfusion au cours de l'AC



**Figure 4 : Résumé des mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions tissulaires durant le syndrome post arrêt cardiaque, d'après Mongardon et al. <sup>16</sup>**

*RACS, reprise d'activité cardiaque spontanée ; No-flow, période de débit cardiaque nul sans réanimation cardiopulmonaire ; Low-flow, période de débit cardiaque faible obtenu par la réanimation cardiopulmonaire, entre l'arrêt cardiaque et la RACS.*

## **2. Manifestations cliniques du syndrome post arrêt cardiaque**

Lorsque la RACS est obtenue par les soins de réanimation, le pronostic reste sombre et moins de 30 % des patients réanimés peuvent finalement sortir de l'hôpital sans séquelle. Le pronostic des patients dépend des complications constituant le syndrome post-AC <sup>16</sup>. Celui-ci rassemble la réponse systémique inflammatoire considérée comme un syndrome « sepsis like », la défaillance myocardique post-AC (que la cause de l'AC soit purement cardiaque ou non) et les lésions cérébrales post-AC.

### **a) Etat de choc et défaillance multiviscérale**

L'instabilité hémodynamique est due à la fois à la défaillance myocardique et à l'état de vasoplégie important. La défaillance myocardique est provoquée par la perte tissulaire lorsqu'un infarctus est à l'origine de l'AC mais aussi des conséquences fonctionnelles de l'ischémie-reperfusion dans les zones du cœur non infarctées. Elle peut persister pendant les 24 premières heures suivant l'AC et régresser ensuite spontanément <sup>17</sup>. Comme l'ont montré Kern et al., cette hypokinésie généralisée s'apparente à un état de sidération myocardique <sup>18</sup>. A cette défaillance myocardique s'ajoute une vasoplégie importante due à l'inflammation systémique décrite précédemment.

La défaillance multi-viscérale qui découle de cet état de choc et des lésions l'ischémie-reperfusion systémiques est responsable d'un taux de mortalité précoce important. Elle se traduit par de nombreuses manifestations cliniques et biologiques. On observe entre autre une insuffisance respiratoire aiguë, une dysfonction rénale et hépatique, des lésions digestives avec une translocation bactérienne et des troubles de la coagulation.

## **b) Lésions neurologiques post arrêt cardiaque**

Lorsque la défaillance multiviscérale initiale a pu être prise en charge, le pronostic des patients dépend notamment de l'évolution neurologique, conséquence des lésions d'ischémie-reperfusion survenues pendant l'AC au niveau cérébral <sup>16</sup>. En effet, le cerveau est l'un des organes les plus sensibles à l'ischémie : celle-ci entraîne une perte d'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et favorise la survenue d'un œdème cérébral vasogénique et cytotoxique. Ce phénomène est aggravé par la réponse inflammatoire et le stress oxydant, d'autant plus qu'il peut exister une phase d'hyperhémie dans les premières minutes suivant la reperfusion avec une perte de l'autorégulation cérébrale <sup>19</sup>. Selon Laver et al., 2/3 des patients pris en charge en réanimation dans les suites d'un AC récupéré meurent des conséquences de ces lésions cérébrales <sup>20</sup>. Un certain nombre de ces patients évoluent vers la mort encéphalique à cœur battant et peuvent potentiellement devenir donneurs d'organes. Malgré l'AC, une fois passé le cap de la défaillance multiviscérale, certains organes peuvent être de bonne « qualité » <sup>21</sup>. Cette situation est différente de celle du don d'organe après arrêt cardiaque (DDAC) qui fait l'objet d'un protocole très standardisé. Dans ce dernier cas, une circulation régionale normothermique est mise en place en vue du don d'organe <sup>22</sup>.

## **C. L'arrêt cardiaque réfractaire**

Comme nous l'avons expliqué plus haut, l'AC réfractaire se définit comme un AC ne répondant pas aux soins de RCP spécialisée. Plus précisément, l'AC est considéré classiquement comme réfractaire en l'absence de RACS après 30 minutes de RCP médicalisée en normothermie <sup>23</sup>. Jusqu'à récemment il était admis qu'au delà de cette durée, la probabilité de reprise d'une activité cardiaque avec un bon pronostic neurologique était quasi nulle en l'absence de soins plus avancés tels que l'ECPR. Ce

délai tend d'ailleurs à être raccourci d'après les études récentes. En effet, dans le registre de Reynolds et al., la probabilité de survie avec bon pronostic neurologique est inférieure à 1% au-delà de 16 minutes de RCP conventionnelle sans RACS <sup>24</sup>. De même, l'étude de Kim et al. montre que le moment où il faut envisager le recours à des soins sophistiqués tels l'ECPR serait d'environ 21 minutes après le début de la RCP <sup>25</sup>. D'un point de vue physiopathologique, ce délai correspond au début de la phase métabolique, selon Weisfeldt et al. <sup>26</sup>. Dans ces conditions, l'ECPR permet d'obtenir la RACS après des délais bien plus longs, c'est à dire au delà des 30 minutes après le début de la RCP. Cela a été montré aussi bien chez l'animal que chez l'homme <sup>27,28</sup>. Comme nous le verrons, l'ECPR permet en effet d'améliorer la perfusion d'organe dans l'attente du traitement étiologique, de la récupération d'un métabolisme cardiaque compatible avec la RACS et de l'évaluation neurologique. Suite aux publications récentes, la définition « pratique » de l'AC réfractaire est en train d'évoluer, avec la possibilité de mise en place d'une seconde ligne de traitement pour des patients sélectionnés dès 20 minutes d'échec de réanimation. Conrad et al. considèrent même que l'AC est considéré comme réfractaire après 15 minutes de RCP inefficace <sup>29</sup> et que la décision de passer à l'ECPR doit être prise à ce moment si elle est indiquée.

En l'absence de consensus sur la définition précise de l'AC réfractaire, les données épidémiologiques précises à ce sujet sont difficiles à comparer. Si les données sur les AC réanimés sont nombreuses, c'est moins le cas pour l'AC réfractaire.

## II. Prise en charge de l'arrêt cardiaque

Les recommandations internationales sur la prise en charge de l'AC sont mises à jour et publiées au moins tous les 5 ans par l'ILCOR. Ces recommandations sont résumées par la chaîne de survie (Figure 1). Les 4 premiers maillons représentent la prise en charge initiale de l'AC : sa reconnaissance immédiate et l'alerte téléphonique précoce des secours, la RCP de base reposant principalement sur le MCE, les tentatives de défibrillation en cas d'AC sur rythme cardiaque choquable, puis la RCP spécialisée par les services de secours extrahospitaliers. Le dernier maillon représente la prise en charge après la RACS en milieu intrahospitalier. Il n'existe pas encore de maillon représentant la prise en charge de l'AC réfractaire. Pourtant l'ECPR apparaît depuis 2015 dans les recommandations internationales comme un traitement à envisager en cas d'AC réfractaire supposé « réversible », après échec des manœuvres de réanimations conventionnelles<sup>30</sup>.

Malgré le consensus établi au sujet de ces différents maillons, l'organisation des soins varie d'un pays à l'autre, selon les systèmes de santé. Dans les pays anglo-saxons, la prise en charge pré-hospitalière repose sur des secouristes qui initient la RCP puis transportent les patients à l'hôpital selon le modèle du « scoop and run ». En France, la prise en charge est médicalisée dès la phase pré-hospitalière avec pour objectif d'amener l'hôpital au patient.

L'absence d'innovation thérapeutique dans ce domaine durant les dernières années pourrait laisser penser à une absence de progrès dans la prise en charge de l'AC. En effet, la remise en question de certains traitements auparavant considérés comme indispensables, tels que l'intubation oro-trachéale et l'administration d'adrénaline pourrait suggérer qu'aucun traitement n'est réellement bénéfique et susceptible

d'améliorer le pronostic des patients. Toutefois, de nombreuses études sont encore en cours et l'amélioration globale du pronostic est bien montrée. Cette amélioration est généralement attribuée à l'amélioration de la reconnaissance de l'AC et de la mise en œuvre d'une RCP précoce par le grand public. L'effort a été très orienté vers les premiers maillons de la chaîne de survie durant ces dernières années. Cela suggère un besoin accru de recherche sur les phases suivantes de la chaîne de survie, notamment sur la prise en charge hospitalière des patients réanimés.

## ***A. Principes généraux de la réanimation cardiopulmonaire***

### **1. Généralités**

L'objectif thérapeutique principal en cas d'AC est de mettre en place le plus rapidement possible des manœuvres de réanimation susceptibles de restaurer la circulation sanguine et de limiter les conséquences de l'ischémie. La période séparant le début de l'arrêt cardiaque et la mise en place d'une RCP correspond à la période dite de « no-flow », c'est-à-dire à la période d'ischémie sans aucun flux sanguin. Sa durée est un marqueur pronostic majeur, même si elle est souvent difficile à chiffrer avec certitude au cours de l'interrogatoire des témoins de l'AC dans un contexte d'urgence. Elle est en effet souvent sous-estimée par rapport aux informations recueillies à posteriori, notamment lors de l'hospitalisation en service de réanimation. La période suivant l'initiation du MCE jusqu'à la reprise éventuelle d'une activité cardiaque spontanée (RACS) correspond au « low-flow », c'est-à-dire au début de la reperfusion. Le MCE permet en effet de restaurer une circulation sanguine mais le débit cardiaque délivré n'atteint généralement que 30% de sa valeur usuelle « à cœur battant »<sup>31</sup>.

En pratique clinique, on distingue par ailleurs les arrêts cardiaques d'origine médicale selon le rythme initial enregistré. Lors de la prise en charge médicalisée, environ 1/4 des patients présentent un rythme choquable, habituellement une fibrillation ventriculaire <sup>2</sup>. Cette proportion varie grandement d'un pays à l'autre et d'un système de santé à l'autre. Les AC de rythme initial choquable sont généralement d'origine cardio-vasculaire et de meilleur pronostic. D'après un registre Hollandais, la proportion d'AC sur rythme choquable tend à diminuer ces dernières années, avec une augmentation des AC « non choquable » (dissociation électromécanique ou asystolie) <sup>4</sup>. En effet, dans ce registre, la proportion d'AC sur fibrillation ventriculaire a diminué de 62% entre 1995 et 1997, à 47% de 2006 à 2012. De plus, en l'absence de RCP suffisamment rapide, la fibrillation ventriculaire initiale tend à dégénérer pour laisser place à une asystolie, avec une baisse d'incidence de 2% par minute, d'après l'étude de Hulleman et al. <sup>4</sup>. La proportion de fibrillation ventriculaire lors de la prise en charge par les secouristes dépend de la survenue de l'AC devant témoin ou non et de la rapidité d'initiation du MCE. En ce qui concerne les AC de rythme initial non choquable, la principale origine est en général une hypoxémie due à une détresse respiratoire aiguë. Ils sont associés à un pronostic beaucoup plus sombre. Sur le plan fondamental, ces 2 types d'AC entraînent des lésions mitochondriales de nature similaires mais d'intensité accrue dans les AC non choquables d'après l'étude expérimentale de Tsai et al. chez des rats anesthésiés <sup>32</sup>.

Au cours de l'AC « choquable » par fibrillation ventriculaire, 3 phases successives ont par ailleurs été décrites pour illustrer les processus physiopathologiques sous jacents : la phase électrique, la phase circulatoire et la phase métabolique <sup>26,33</sup>. La phase électrique, qui dure environ 4 minutes après l'effondrement, est la phase au cours de

laquelle la défibrillation immédiate peut être efficace même en l'absence de MCE. Lorsque la phase circulatoire s'installe, dans les 5 à 10 minutes qui suivent l'AC, la mise en place d'un massage cardiaque externe précoce (MCE) est indispensable à la l'efficacité des tentatives de défibrillation électrique <sup>34,35</sup>. En effet, la recirculation grâce au MCE permet de restaurer une perfusion myocardique et donc une activité mitochondriale et une production d'ATP dans les cardiomyocytes, comme le montrent plusieurs études expérimentales <sup>36,37</sup>. Toutefois, cet effet s'estompe progressivement dans le temps <sup>36</sup>. Au-delà de 15 minutes d'AC, une phase métabolique s'installe et les chances de défibrillation sont faibles, même avec un MCE. En effet, les désordres métaboliques sont sévères et la perfusion coronaire obtenue par le MCE ne suffit plus à restaurer une récupération métabolique cardiaque suffisante pour permettre une efficacité de la défibrillation et la RACS. Cela a notamment été bien montré dans un modèle d'AC asphyxique chez le rat chez qui, après 30 minutes d'AC asphyxique, une acidose profonde s'installe et persiste malgré le MCE <sup>38</sup>. Les chances de RACS sont faibles et l'AC est réfractaire aux soins classiques de réanimation. En effet, comme nous le verrons par la suite, l'ECPR permet de palier la défaillance hémodynamique et d'améliorer considérablement la perfusion coronaire afin de corriger les désordres métaboliques <sup>39</sup> associés à l'AC prolongé. Cela permet une récupération progressive des cardiomyocytes qui peuvent recouvrer un métabolisme suffisant pour autoriser une activité électrique et contractile et une défibrillation efficace.

## **2. Le massage cardiaque externe**

Comme nous l'avons vu précédemment, la prise en charge de l'AC repose sur l'initiation du MCE. Celui-ci permet un certain degré de circulation sanguine « artificielle ». Deux principales théories expliquent le fonctionnement et l'efficacité du

MCE. La théorie de la pompe cardiaque repose sur la compression directe du cœur entre le sternum et le rachis. La théorie de la pompe thoracique repose sur l'idée que la compression augmente la pression dans toute la cage thoracique et que la décompression permet le retour veineux. Le premier modèle (MCE « cardiaque direct ») domine en cas de MCE expérimental chez des petits animaux tandis que les deux modèles contribuent probablement à l'effet du MCE chez l'homme et les gros animaux.

Au niveau du myocarde, le MCE a pour objectif d'augmenter suffisamment la pression de perfusion coronaire, qui est évaluée par la différence entre la pression artérielle diastolique et la pression dans l'oreillette droite, pour permettre une oxygénation du myocarde et une défibrillation efficace. Il semble en effet qu'il y ait une relation entre la pression de perfusion coronaire et l'efficacité de la défibrillation indispensable à la RACS, en cas d'AC choquable <sup>40,41</sup>. Le seuil optimal est probablement situé entre 15 et 25 mmHg <sup>40</sup>. Les techniques employées par les secours lorsqu'ils prennent le relai du MCE par les témoins ont pour objectif d'optimiser le MCE et donc d'améliorer cette pression de perfusion coronaire. La profondeur des compressions du MCE permet d'augmenter son efficacité mais l'adjonction de substances vasoactives est souvent nécessaire <sup>42</sup>. En cas d'AC « non choquable », ces dernières substances vasoactives sont indispensables pour espérer obtenir une RACS avec le MCE ou a minima, le retour d'un rythme choquable.

Dans ce contexte, il est important de limiter au maximum les interruptions de MCE au cours de la RCP. En effet, la pression de perfusion coronaire augmente progressivement au cours du MCE, et toute interruption de massage fait perdre ce bénéfice. Comme l'ont montré Berg et al. <sup>43</sup> dans un modèle porcin de fibrillation ventriculaire, la pression de perfusion coronaire est plus basse lors des deux premières

compressions d'un cycle de 15 compressions par rapport aux deux dernières compressions ( $14\pm 1$  vs  $21\pm 2$  mm Hg, respectivement ;  $p < 0,001$ ).

La qualité du MCE nécessite par ailleurs un rythme optimal de compressions thoraciques entre 100 et 120/minutes <sup>44</sup>. Il a en effet été montré par Idris et al. dans l'analyse d'une large cohorte prospective multicentrique que la survie était plus élevée avec un tel rythme de compressions (10%) et que celle-ci diminuait avec un rythme plus faible ou plus élevé. De la même façon, il faut lutter contre la décompression incomplète qui empêche le retour du thorax à sa position de base. Il a en effet été montré expérimentalement que celle-ci diminue le retour veineux ainsi que les pressions de perfusion coronaire et cérébrale <sup>45</sup>. A titre d'exemple, dans un modèle porcin d'AC, la pression de perfusion coronaire est plus élevée avec une décompression de 100% par rapport à une décompression de 75% (respectivement  $23,3\pm 1,9$  vs  $15,1\pm 1,6$  mmHg).

Afin d'accroître l'efficacité du MCE, de nombreux dispositifs automatisés ont par ailleurs été testés. L'objectif était à la fois d'améliorer l'efficacité du MCE par les secours et d'augmenter la durée totale du MCE de bonne qualité. Cependant, le massage cardiaque automatisé avec ces appareils n'a pas fait la preuve de son efficacité sur la survie dans la prise en charge initiale de l'AC <sup>46</sup>. En effet, dans une étude randomisée multicentrique sur plus de 2500 patients, les patients recevant une RCP mécanique avec défibrillation pendant les compressions n'avaient d'amélioration de la survie à court terme par rapport au groupe bénéficiant d'une RCP conventionnelle selon les recommandations en vigueur (respectivement 23,6% vs 23,7% de survie à 4 heures après le début de la RCP). Ce MCE automatisé n'est d'ailleurs pas particulièrement recommandé dans le cadre de la RCP initiale, sauf dans des situations exceptionnelles tel

qu'un nombre insuffisant de secouristes. Toutefois, dans le contexte de l'AC réfractaire il permet de maintenir un MCE de qualité quasi constante, ce qui n'est pas le cas lors d'une RCP manuelle prolongée avec l'épuisement des secouristes et des relais fréquents qui entraînent des interruptions de MCE. Le MCE automatisé permet également d'envisager le transport du patient en AC vers l'hôpital sous MCE continu efficace, tout en assurant la sécurité du patient et des secouristes, en vue par exemple de la mise sous ECPR <sup>47</sup>.

### **3. Ventilation au cours de la réanimation cardiopulmonaire**

Si l'on insiste beaucoup sur la qualité du MCE, il ne faut pas pour autant négliger l'assistance ventilatoire au cours de la RCP. Si elle est indispensable à l'oxygénation, elle peut avoir des effets délétères sur l'efficacité du MCE.

Tout d'abord, la ventilation mécanique par le grand public n'est à ce jour plus recommandée <sup>48</sup>, particulièrement si les témoins de l'AC ne sont pas formés aux premiers secours. En effet, lors de la prise en charge très précoce, l'accent est mis sur le bénéfice du MCE seul et de la défibrillation précoce, sachant que la ventilation pourra être débutée dans les minutes qui suivent par les secouristes <sup>49</sup>. Il n'a pas été montré de bénéfice sur la survie lors de l'association d'une ventilation et du MCE délivré par les témoins d'un AC <sup>50,51</sup>. Cette période très précoce de prise en charge par les témoins, correspond en effet à la phase électrique de l'AC décrite plus haut. Lors de la prise en charge par les services spécialisés, l'assistance ventilatoire demeure bien sûr nécessaire.

Par ailleurs, le type de ventilation (au masque ou à l'aide d'une sonde d'intubation), sa fréquence et le volume courant, ont un effet direct sur la qualité de la RCP. L'élévation des pressions intra-thoraciques au cours de la ventilation diminue le retour veineux et donc la pression de perfusion cérébrale par augmentation de la

pression intracrânienne. Yannopoulos et al. ont évalué ces variations de pressions en comparant une RCP de 15 compressions thoraciques et 2 insufflations par rapport à 15 insufflations et 1 insufflation <sup>52</sup> : les valeurs moyennes de pressions intratrachéales utilisées comme reflet de la pression intra-thoracique, étaient par exemple respectivement de  $0,93 \pm 0,3$  mmHg vs  $0,3 \pm 0,28$  mmHg ( $p = 0,006$ ) dans ces deux conditions expérimentales. Les pressions de perfusion coronaires étaient respectivement de  $10,1 \pm 4,5$  mmHg vs  $19,3 \pm 3,2$  mmHg, ( $p = 0,007$ ), et les pressions de perfusions cérébrales respectivement de  $7,7 \pm 6,2$  mmHg vs  $14,5 \pm 5,5$  mmHg ( $p = 0,008$ ).

A l'heure actuelle, il est généralement admis que le rythme optimal est l'alternance de 30 compressions suivies de 2 ventilations. Celui-ci diminue les effets des interruptions du massage par rapport à l'alternance 15 :2 recommandée précédemment. Malgré ces recommandations, l'hyperventilation est fréquente au cours de la ventilation au masque. Elle survient par augmentation de la fréquence à laquelle sont délivrées les ventilations et/ou par augmentation du volume délivré à chaque ventilation. L'hyperpression intrathoracique qui en découle pendant la RCP, peut avoir un effet négatif sur la pression de perfusion cérébrale par augmentation de la pression intracrânienne, avec un pronostic neurologique défavorable au long cours. De nombreuses études cliniques ont ainsi montré qu'une fréquence de ventilation supérieure aux 10 ventilations recommandées par minute exerce un effet négatif sur la survie <sup>53,54</sup>.

Le sujet du bénéfice potentiel de l'intubation oro-trachéale par rapport à la ventilation au masque n'est à ce jour pas tranché. Une large étude de cohorte d'AC intrahospitalier a montré récemment que l'intubation oro-trachéale précoce au cours de l'AC intrahospitalier pouvait avoir un effet délétère <sup>55</sup>. Dans cette étude, l'analyse par

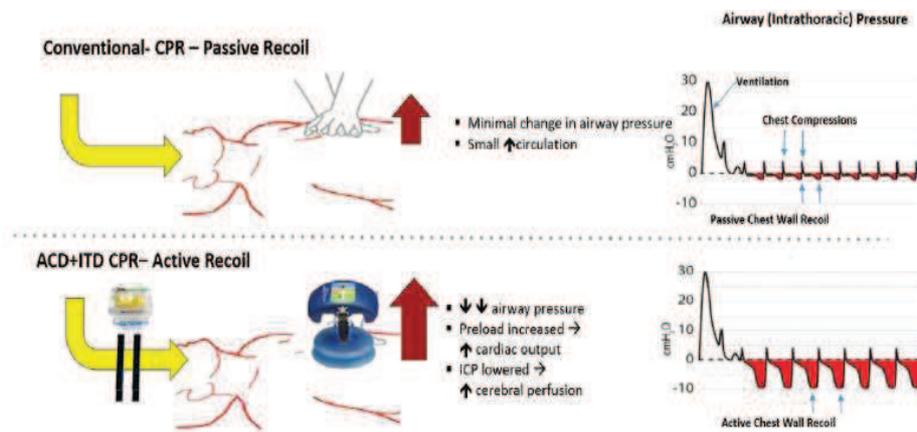
score de propension a montré que les patients bénéficiant d'une intubation dans les 15 premières minutes de prise en charge avaient en effet une survie de 16,3% par rapport à 19,4% pour les patients non intubés (Risque relatif = 0,84 ; IC 95% =[0,81-0,87] ;  $p < 0.001$ ). D'autres données sur l'intubation oro-trachéale en milieu préhospitalier dans l'AC extrahospitalier devraient être publiées prochainement. Quoiqu'il en soit, l'intubation oro-trachéale permet de protéger les voies aériennes dans un contexte de risque élevé de vomissement et d'inhalation. Par ailleurs, comme nous le verrons plus loin, l'intubation oro-trachéale permet de monitorer le CO<sub>2</sub> expiré, ce qui peut être utile dans la surveillance de l'efficacité de la RCP <sup>56</sup>. Elle doit être réalisée sans risquer d'interrompre le MCE et ne doit en aucun cas retarder ou altérer les autres gestes de réanimation tels que la défibrillation.

Enfin, il est généralement recommandé d'utiliser une fraction inspirée d'oxygène (FiO<sub>2</sub>) de 100% pendant la RCP. Pour autant, après la RACS il est important de limiter les apports en oxygènes aux stricts besoins du patient. Plusieurs études cliniques récentes ont en effet montré la toxicité potentielle de l'hyperoxie, avec par exemple une augmentation de la mortalité intrahospitalière chez les patients hospitalisés après un AC <sup>57</sup>.

#### **4. Compression/décompression active et valve d'impédance**

L'importance des interactions cœur/poumon/cerveau au cours de la RCP de base a mené à la recherche de méthodes simples d'optimisation du MCE et de la ventilation. C'est dans ce contexte que le concept de décompression active a été développé. Celle-ci a pour but d'augmenter le retour veineux et donc l'efficacité du MCE. Il en découle une augmentation de la pression artérielle et de la pression de perfusion coronaire et cérébrale. Toutefois, l'efficacité de la compression/décompression active n'est maximale

que lorsqu'elle est associée à une valve d'impédance <sup>8</sup>. Cette valve, qui est placée sur la sonde d'intubation, permet en effet de limiter les flux d'air pendant le MCE, et donc de diminuer la pression intra-thoracique, comme l'illustre la Figure 5. Cela augmente secondairement le retour veineux <sup>58</sup>. L'association de la décompression active et de la valve d'impédance, améliore la survie et le pronostic neurologique des patients pris en charge pour un AC extrahospitalier par rapport à une RCP conventionnelle <sup>8,59</sup>. En effet, l'analyse des données d'une étude randomisée comparant ces deux stratégies a montré une amélioration du taux de survie global à la sortie de l'hôpital de 5,7% à 7,9% (p=0,02) <sup>60</sup>.



**Figure 5: Illustration de la phase de décompression pendant le massage cardiaque externe lors d'une réanimation cardiopulmonaire conventionnelle ou lors d'une réanimation cardiopulmonaire avec l'utilisation de la compression active associée à une valve d'impédance, d'après Lurie et al. <sup>61</sup>**

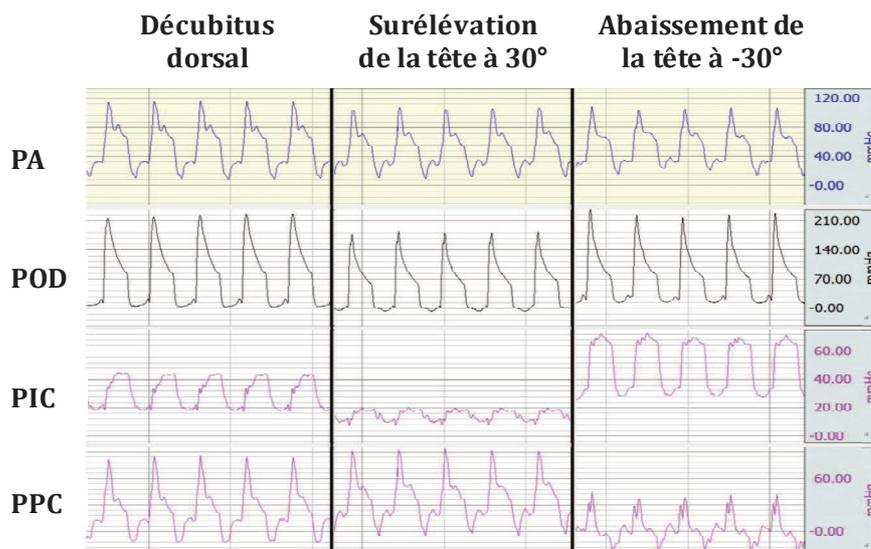
*CPR, cardiopulmonary resuscitation; ACD, active compression/decompression; ICP, intracranial pressure; ITD, impedance threshold device.*

D'après une étude sur un modèle porcin de fibrillation ventriculaire, cette association de la décompression active et de la valve d'impédance permettrait également de limiter les lésions rénales secondaire à l'AC, par rapport à la

compression/décompression active sans valve d'impédance <sup>62</sup>. Cela nécessite toutefois une ventilation suffisante afin d'optimiser l'oxygénation. En effet, Lurie et al. ont montré augmentation de l'efficacité du MCE avec une ventilation à la fréquence de 10 par minute par rapport à 2 ventilations par minute après un AC expérimental chez le porc avec valve d'impédance <sup>63</sup>.

## **5. Concept du « head-up cardiopulmonary resuscitation » ou réanimation cardiopulmonaire avec surélévation de la tête**

Afin de lutter contre l'augmentation de la pression intracrânienne, le concept de « head-up CPR » qui correspond à la RCP avec surélévation de la tête est également né ces dernières années. Debaty et al. ont en effet montré expérimentalement que l'inclinaison de la tête de 30° vers le haut pendant la RCP permettait de diminuer la pression intracrânienne tout en améliorant la pression de perfusion cérébrale par rapport au décubitus dorsal <sup>64</sup> (Figure 6). Cela laisse supposer une amélioration de l'efficacité de la RCP. Cette amélioration était observée aussi bien avec ou sans compression/décompression active associée à la valve d'impédance <sup>65</sup>. L'inclinaison de la tête de 30° vers le bas augmentait la pression intracrânienne avec une diminution de la pression de perfusion cérébrale. La technique du « head up CPR » est en cours d'évaluation en pratique clinique. Le développement de dispositifs adaptés permettant la surélévation de la tête associés à un massage cardiaque automatisé permet déjà son utilisation par certaines équipes américaines délivrant la RCP avancée.

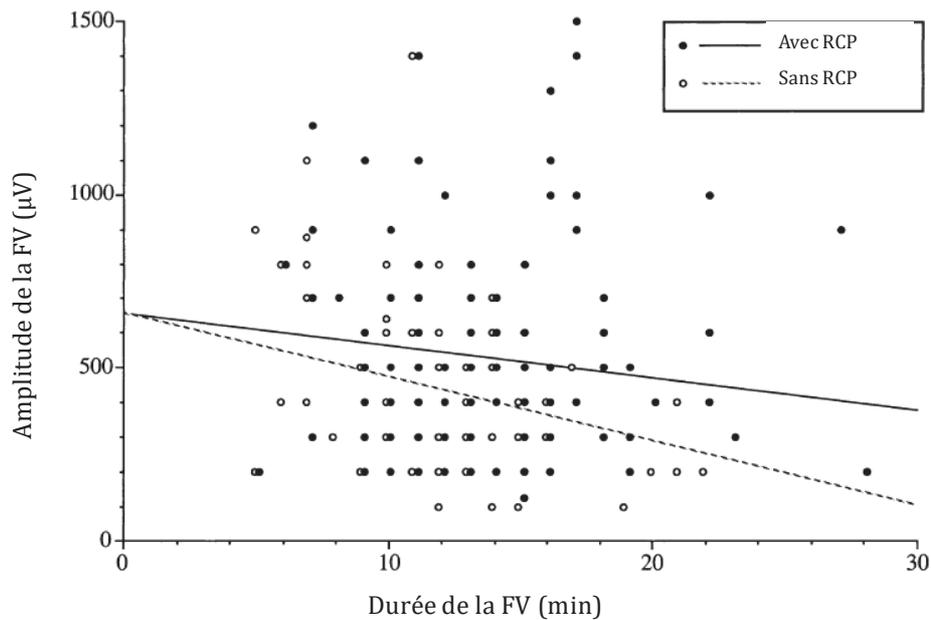


**Figure 6: Effet hémodynamique du « Head up CPR », c'est-à-dire de la réanimation cardiopulmonaire avec surélévation de la tête, décrit par Debaty et al. <sup>64</sup>**

*Les tracés ont été obtenus expérimentalement chez des porcs soumis à un arrêt cardiaque. PA, Pression aortique; POD, Pression dans l'oreillette droite ; PIC, pression intracrânienne ; PPC, pression de perfusion cérébrale.*

## **6. Défibrillation électrique en cas d'arrêt cardiaque choquable**

Au cours d'un AC choquable, chaque minute de retard avant la première tentative de défibrillation diminue les chances de survie de 10 à 12%. En effet, comme évoqué plus haut, la fibrillation ventriculaire évolue avec le temps avec une diminution de son amplitude puis l'apparition d'une asystolie avec une diminution des chances de défibrillation. Comme l'illustre la Figure 7, Waalewijn et al. ont montré que le MCE par les témoins entretient la fibrillation ventriculaire et permet de retarder la dégénérescence de la fibrillation en asystolie <sup>66</sup>.



**Figure 7 : Evolution de l'amplitude de la fibrillation ventriculaire en fonction du temps, au cours d'un arrêt cardiaque, d'après Waalewijn et al. <sup>66</sup>**

*FV, fibrillation ventriculaire ; RCP, réanimation cardiopulmonaire.*

Ainsi, la réalisation du MCE et d'une défibrillation précoce par les témoins augmente les chances de survie et diminue les risques de séquelles neurologiques par rapport aux patients n'en bénéficiant pas. A titre d'exemple, Kragholm et al. ont montré que la défibrillation précoce était un facteur pronostic favorable associé à une diminution significative du risque de lésions cérébrales post-AC (Risque relatif = 0,45 ; IC<sub>95%</sub> = [0,24-0,84]) <sup>67</sup>. En pratique, le rythme cardiaque est analysé toutes les deux minutes et une tentative de défibrillation est effectuée en cas de rythme choquable. En cas d'échec après de multiples tentatives, l'utilisation d'une « double défibrillation » a montré des résultats pertinents dans quelques cas <sup>68,69</sup>.

## **7. Administration d'agents pharmacologiques vasopresseurs ou anti-arythmiques**

Les principes de prise en charge de l'AC sont aussi différents selon le rythme cardiaque enregistré, surtout en ce qui concerne l'administration d'agents pharmacologiques. A l'heure actuelle, l'administration de deux principaux médicaments est classiquement recommandée pendant la RCP avancée, *i.e.* l'adrénaline et l'amiodarone. Pour autant, les données scientifiques actuelles tendent à remettre en question leur utilisation.

L'efficacité de l'adrénaline serait ainsi maximale pendant la phase circulatoire de l'AC, d'où la nécessité d'une administration précoce au cours de la RCP. Toutefois, si l'utilisation de l'adrénaline permet d'augmenter le pourcentage de RACS <sup>70</sup>, celle-ci aurait un effet négatif sur la survie avec bon pronostic neurologique. Comme l'ont montré Dumas et al. sur une large cohorte de patients, la probabilité de survie sans séquelle est de 0,48 (IC<sub>95%</sub> = [0,27-0,84]) pour les patients ayant reçu 1 mg d'adrénaline, par rapport à 0,23 (IC<sub>95%</sub> = [0,14-0,37]) pour les patients ayant reçu plus de 5 mg <sup>71</sup>. Cela soulève aussi la question du rationnel de la dose d'adrénaline à administrer à chaque patient et nécessite probablement des études spécifiques complémentaires.

De la même façon, l'efficacité de l'amiodarone est remise en cause. Une étude randomisée récente comparant l'efficacité de l'amiodarone, de la lidocaïne et d'un placebo chez des patients présentant un rythme choquable réfractaire à la défibrillation n'a par exemple mis en évidence aucun bénéfice de l'amiodarone ou de la lidocaïne sur la survie des patients <sup>72</sup>.

## **8. Importance du suivi de l'efficacité de la réanimation cardiopulmonaire**

Les dernières recommandations insistent enfin sur la nécessité du monitoring de la RCP, afin de surveiller son efficacité. Idéalement, cela implique la surveillance de la pression artérielle invasive, mais il est également possible de s'appuyer sur la pression partielle expirée en CO<sub>2</sub> expiré ou EtCO<sub>2</sub> (End Tidal CO<sub>2</sub>), en tant que témoin indirect de l'efficacité du débit cardiaque.

Le « monitoring » de la RCP permet d'envisager une RCP individualisée dans l'espoir d'améliorer les chances de RACS. Cela s'appuie sur l'hypothèse qu'un traitement unique avec des recommandations univoques n'est probablement pas adapté à tous les patients : cela permet l'adaptation des doses des différents agents pharmacologiques utilisés et de la profondeur du MCE en fonction de l'efficacité de la RCP délivrée. Naim et al. ont par exemple montré dans une étude expérimentale sur un modèle porcin d'AC par fibrillation ventriculaire que l'adaptation des modalités de RCP de façon à maintenir une pression artérielle systolique supérieure à 100 mmHg et de pression de perfusion coronaire supérieure à 20 mmHg permettait d'améliorer la survie à 24 heures par rapport à une RCP standardisée suivant les recommandations en vigueur <sup>73</sup>. Cela s'explique probablement par une augmentation des chances de défibrillation et par une meilleure protection cérébrale. En effet, une pression de perfusion coronaire élevée est bien connue pour être associée à une meilleure pression de perfusion cérébrale <sup>74</sup>. Cette procédure de RCP sous-entend toutefois la mise en place d'un cathéter artériel avec une surveillance continue de la pression artérielle. Cela est relativement simple à mettre en place chez les patients souffrant d'un AC intra-hospitalier avec des cathéters artériels et/ou veineux déjà en place <sup>75</sup>. Cela est également envisageable dans un système de soin

préhospitalier médicalisé tel que celui du Service d'Aide Médical d'Urgence (SAMU) en France. Dans certains centres, la pose d'un cathéter artériel peut aussi être la 1<sup>ère</sup> étape de la pose percutanée d'une ECPR si elle est envisagée <sup>76</sup>.

En l'absence de suivi invasif de la pression artérielle invasive, l'EtCO<sub>2</sub> permet également d'évaluer l'efficacité de la RCP par une évaluation indirecte du débit cardiaque <sup>77</sup>. Une valeur supérieure à 10 mmHG est associée à une augmentation de probabilité d'obtenir une RACS <sup>78</sup>. Pour autant la valeur de l'EtCO<sub>2</sub> varie avec la profondeur de MCE et la fréquence ventilatoire <sup>30,79</sup>. Sheak et al. ont par ailleurs montré dans l'analyse d'une cohorte multicentrique que l'EtCO<sub>2</sub> était supérieure pendant la RCP chez les patient ayant une RACS par rapport aux patients décédés sans RACS (34,5±4,5 mmHg vs 23,1±12,9 mmHg, p < 0,001). L'élévation brutale de l'EtCO<sub>2</sub> au cours de la RCP peut également témoigner de la RACS <sup>80</sup>.

## **9. Conclusion**

Les différents types d'AC et leurs différentes phases correspondent finalement à des affections assez différentes nécessitant des approches thérapeutiques spécifiques. Un patient défibrillé immédiatement durant la phase électrique peut présenter un réveil immédiat sans aucune séquelle, ce qui ne sera pas le cas d'un patient réanimé après plusieurs minutes de no-flow et de low-flow, qui reste généralement comateux après la RACS et nécessite des soins spécifiques dans l'espoir de limiter les séquelles neurologiques. Le patient souffrant d'un AC réfractaire réanimé par ECPR nécessite encore probablement des soins différents. La notion de médecine « personnalisée » émerge donc dans la prise en charge de l'AC et fait l'objet de nombreuses recherches actuellement.

## ***B. Organisation de la prise en charge dans le système de soin***

### **1. Reconnaissance de l'arrêt cardiaque et premiers soins par les témoins**

D'une manière générale, l'AC est rarement le motif explicite de l'appel aux services de secours lorsqu'une personne en est témoin. Les témoins évoquent plutôt une chute, un malaise, des troubles de la conscience, ou une crise convulsive par exemple. Pourtant, il est indispensable pour le régulateur du système de secours de reconnaître précocement un AC par téléphone, afin de faire initier rapidement les manœuvres de RCP par les témoins. En pratique, toute personne inconsciente qui ne respire pas normalement doit être considérée en AC jusqu'à preuve du contraire. L'incitation aux compressions thoraciques doit alors être faite par téléphone. Cela permet d'augmenter significativement les chances de RACS, de survie et de bonne récupération neurologique <sup>67,81</sup>.

Au-delà de l'initiation du MCE, et selon le nombre de témoins présents sur place, il est indispensable de conseiller dès l'appel téléphonique au système de secours la recherche d'un défibrillateur automatisé externe (DAE) à proximité. En effet, les recommandations insistent sur l'intérêt de la défibrillation précoce. Marijon et al. ont montré l'intérêt de la mise en place de défibrillateurs dans les lieux publics puisque 30% des morts subites y surviennent, dont 12% par exemple dans les gares <sup>82</sup>. L'utilisation de nouvelles technologies, notamment les « smartphones », permet de localiser le défibrillateur le plus proche grâce à l'aide de certaines applications téléphoniques, tout en guidant le rythme du MCE. Certains envisagent même la « livraison » d'un DAE par un drone afin de diminuer les temps d'accès à la défibrillation <sup>83</sup> (Figure 8). Une fois l'accès

au DAE obtenu, celui-ci aide à rythmer la RCP et permet d'entreprendre régulièrement les tentatives de défibrillation par les témoins jusqu'à l'arrivée des secours.



**Figure 8 : Livraison d'un défibrillateur automatique externe par drone, d'après la publication de Claesson et al. <sup>84</sup> .**

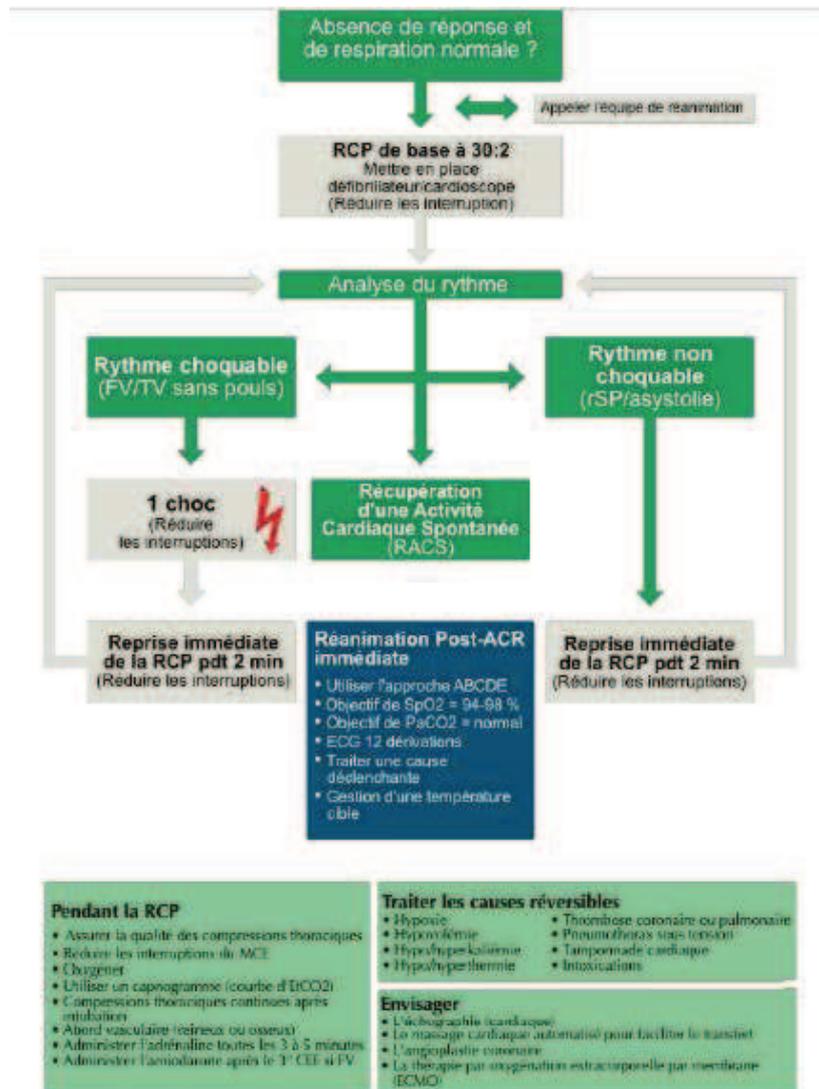
## **2. Réanimation cardiopulmonaire de base**

Une fois les services de secours parvenus sur le terrain de l'AC, la RCP de base, encore appelée « basic life support » est immédiatement mise en place par les secouristes. Ils poursuivent les compressions thoraciques, mettent en place une ventilation au masque, et initient ou poursuivent la défibrillation automatisée externe. L'optimisation de cette phase de prise en charge repose notamment sur la surveillance de la qualité du MCE et du temps précis de la RCP. Celle-ci doit permettre de limiter les interruptions inutiles des compressions thoraciques dont les effets néfastes sont bien montrés. L'intervention d'un « time keeper » permet de rythmer la RCP tout en quantifiant précisément ces interruptions afin de les limiter le plus possible. Idéalement, le changement de personne réalisant le MCE doit intervenir toutes les 2 minutes, au moment de l'analyse du rythme cardiaque en vue d'une éventuelle tentative de défibrillation.

De la même façon, il est admis qu'une fois l'indication établie du choc électrique externe, le MCE doit se poursuivre pendant la charge du défibrillateur. Cet élément de surveillance du temps est indispensable pendant la RCP de base mais également pendant la RCP spécialisée bien sur. En l'absence de RACS avec les soins proposés plus haut, la RCP de base laisse place le plus rapidement possible à la RCP médicalisée dès l'arrivée d'une équipe encadrée par un médecin, tel que c'est le cas en France, ou après transport du patient à l'hôpital.

### **3. Advanced Life support ou réanimation cardiopulmonaire médicalisée**

En France, la prise en charge médicalisée de l'AC est effectuée en milieu pré-hospitalier par une unité mobile hospitalière du SAMU composée d'un médecin, d'une infirmière et d'un ambulancier. L'objectif est de poursuivre la RCP sur le terrain selon les recommandations internationales en vigueur en fonction du rythme cardiaque observé (Figure 9). Le DAE est alors remplacé par un défibrillateur manuel. Il est crucial à ce moment de continuer à surveiller le temps avec poursuite régulière des analyses toutes les 2 minutes.



**Figure 9 : Algorithme de prise en charge avancée de l'arrêt cardiaque selon le Conseil Français de Réanimation Cardiopulmonaire (CFRC), adapté d'après les dernières recommandations internationales publiées en 2015.**

*ACR, arrêt cardio-respiratoire; FV, fibrillation ventriculaire; TV, tachycardie ventriculaire; RCP, réanimation cardiopulmonaire; RACS, reprise d'activité cardiaque spontanée.*

La présence d'un médecin sur les lieux a pour objectif d'optimiser la qualité de la RCP. Son rôle est notamment de sécuriser les voies aériennes (par l'intubation orotrachéale), d'analyser visuellement le rythme cardiaque grâce à la surveillance

continue de l'électrocardiogramme, de mettre en place une voie d'abord (intra-veineuse ou intra-osseuse) et d'administrer les médicaments nécessaires en fonction du rythme cardiaque. Le médecin doit veiller à ne pas altérer la qualité de la RCP par ses interventions telles que l'intubation orotrachéale ou la recherche du pouls. L'analyse du contexte de survenue et des antécédents du patient vise également à déterminer les causes de l'AC afin d'orienter au mieux la prise en charge thérapeutique pendant la RCP et en cas de RACS. En cas d'AC ne répondant pas aux manœuvres de RCP, l'objectif est de tenter d'éliminer les causes « curables » et de les traiter si possible, avant de considérer l'AC comme véritablement réfractaire.

### ***C. Prise en charge après la reprise d'activité cardiaque spontanée et syndrome post-arrêt cardiaque***

Une fois la RACS obtenue, les patients sont conduits dans un service de réanimation pour la poursuite des soins. Malgré la RACS, le pronostic reste sombre avec une mortalité de plus de 60% <sup>85</sup>. Dans un système pré-hospitalier médicalisé, la prise en charge post-RACS est initiée dès de la prise en charge pré-hospitalière et poursuivie dans les services de réanimation. Elle correspond au 5<sup>ème</sup> maillon de la chaîne de survie, avec pour objectif de limiter le syndrome post-AC. Au-delà du traitement symptomatique des défaillances d'organes (support hémodynamique, assistance respiratoire, dialyse en cas d'insuffisance rénale aiguë, etc), le traitement étiologique de l'AC est à envisager rapidement en post-AC, notamment en cas de syndrome coronaire aigu devant lequel la revascularisation doit être mise en place le plus rapidement possible <sup>86,87</sup>. Outre la revascularisation, peu de traitements ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention du syndrome post-AC. A titre d'exemple, aucun traitement

médicamenteux n'est à ce jour recommandé de façon systématique. L'un des seuls traitements spécifiques proposé est le contrôle strict de la température corporelle.

## **1. Traitement « symptomatique » en milieu hospitalier**

L'un des objectifs constant dans la prise en charge du syndrome post-AC est le traitement de la défaillance hémodynamique et de l'état de choc d'origine cardiogénique et vasoplégique. Cette défaillance nécessite un support pharmacologique plus ou moins important avec l'administration d'agents inotropes ou vasopresseurs. La noradrénaline, par son effet vasoconstricteur, permet de lutter contre la vasoplégie alors que la dobutamine, par son effet inotrope positif, vise principalement à améliorer la fonction systolique cardiaque. La défaillance hémodynamique peut également nécessiter un support mécanique avec la mise en place rapide d'une assistance circulatoire. L'analyse d'un large registre de 2988 patients a montré que la moitié des patients présentait un état de choc cardiogénique après un AC réanimé. Parmi eux, 3,5% nécessitait une assistance circulatoire <sup>88</sup>.

## **2. Arrêt cardiaque et enquête étiologique**

Après la RACS, il est aussi indispensable de rechercher la cause de l'AC. La présence d'un syndrome coronaire aigu est ainsi l'une des causes principales d'AC, notamment en cas de rythme choquable. Dans une étude prospective menée entre 1994 et 1996 sur des patients réanimés d'un AC bénéficiant d'une coronarographie, Spaulding et al. ont en effet montré que 60 des 84 patients inclus présentaient une lésion coronaire significative <sup>87</sup>. Par ailleurs, d'après plusieurs études rétrospectives, la réalisation d'une coronarographie systématique en urgence chez les patients réanimés après un AC sans cause extracardiaque évidente exerce un bénéfice significatif sur la survie <sup>86,89</sup>. Dumas et

al. ont par exemple montré sur une cohorte de 435 patients, qu'au moins une lésion coronaire significative était identifiée chez 70% de ces patients <sup>86</sup>. Ce pourcentage était respectivement de 96% chez les patients présentant un sus-décalage du segment ST et de 58% chez les patients sans sus-décalage. De la même façon, une étude expérimentale a montré dans un modèle d'AC d'origine ischémique chez le porc, que la revascularisation précoce améliorait à la fois la survie à 24 heures et le pronostic neurologique <sup>90</sup>. Pour autant, si cette stratégie est clairement recommandée <sup>91</sup> et justifiée chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST, les connaissances sont moindres chez les patients n'ayant pas de sus-décalage à l'électrocardiogramme. Une étude randomisée est en cours à ce sujet pour évaluer les bénéfices potentiels d'une coronarographie en urgence (étude EMERGE NCT02876458, « *Emergency versus delayed coronary angiogram in survivors of out of hospital cardiac arrest* »). En pratique, chez les patients sans signe évident de syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST, la coronarographie est préconisée après élimination des autres causes, idéalement dans les 2 heures suivant la RACS <sup>91</sup>. Au quotidien, ce délai est très difficile à respecter en pratique clinique.

### **3. Contrôle ciblé de la température après l'arrêt cardiaque**

Le contrôle ciblé de la température entre 32 et 36°C est recommandé dans la prise en charge post-AC, après un AC de rythme choquable ou non choquable <sup>92</sup>. En 2002, deux études randomisées ont en effet montré un bénéfice de l'hypothermie thérapeutique (32-34°C) sur la survie et la récupération neurologique des patients initialement comateux après un AC par fibrillation ventriculaire <sup>93,94</sup>. Ces données confirmaient les résultats de nombreuses études expérimentales, par exemple chez le porc <sup>95</sup>. A la suite de ces publications, l'institution systématique d'une hypothermie

thérapeutique pendant 24 à 48 heures avec une cible 32 à 34°C a été recommandée par l'ILCOR lors d'AC par fibrillation ventriculaire. Par extension, cela était parfois utilisé, avec un faible niveau de preuve, après un AC de rythme non choquable. Les analyses de cohorte tendaient en effet à montrer une inefficacité de l'hypothermie dans cette situation <sup>96</sup>. Par ailleurs, les données récentes tendent à faire évoluer les recommandations en faveur d'un contrôle ciblé de la température vers des valeurs « sub-normothermiques » (36°C). D'une manière plus générale, le moment d'initiation, la durée de l'hypothermie ou du contrôle ciblé de la température et sa profondeur restent donc à préciser, et plusieurs études cliniques sont en cours.

#### **a) Quelle température cibler?**

L'hypothermie est classiquement définie selon sa profondeur (température observée) et son caractère induit, à visée thérapeutique, ou accidentel. L'hypothermie profonde (< 20°C), telle qu'instituée durant une cardioplégie froide, est connue pour limiter les dépenses énergétiques, notamment au niveau cardiaque. Elle est toutefois très mal tolérée à cœur battant et responsable de troubles sévères du rythme cardiaque. Elle est donc surtout observée de façon accidentelle et pourvoyeuse d'AC, ou induite au cours de chirurgies cardiaques sous circulation extracorporelle.

L'hypothermie modérée qui est généralement induite en thérapeutique (entre 32° et 36°C) est beaucoup mieux tolérée sur le plan hémodynamique. Elle permet également de diminuer les besoins métaboliques de l'organisme <sup>97</sup>, y compris au niveau cérébral <sup>98</sup> et cardiaque, sans effet rythmique indésirable. Elle aurait par ailleurs aussi pour effet de limiter les lésions d'ischémie-reperfusion en améliorant le rendement de la phosphorylation oxydative mitochondriale et en diminuant la production ERO <sup>99</sup>.

L'hypothermie thérapeutique légère agirait aussi sur les voies de l'apoptose en limitant la réaction inflammatoire post-RACS et la production d'ERO <sup>100</sup>.

En 2002, deux études cliniques ont montré le bénéfice d'une hypothermie thérapeutique à 32-34°C chez les patients comateux réanimés après un AC par fibrillation ventriculaire. La première, menée par le Hypothermia After Cardiac Arrest study group <sup>94</sup>, a montré une amélioration de la récupération neurologique à six mois dans le groupe de patients soumis à une hypothermie thérapeutique pendant 24 heures par rapport au groupe non traité par hypothermie. Dans la seconde étude, Bernard et al. ont montré des résultats similaires sur la survie à la sortie de l'hôpital avec une hypothermie à 33°C pendant 12 heures <sup>93</sup>. En 2015, Nielsen et al. ont publié une étude multicentrique de grande ampleur (939 patients) montrant au contraire l'absence de bénéfice sur la survie d'une hypothermie thérapeutique à 33°C par rapport à un contrôle ciblé de la température 36°C <sup>5</sup>. En effet, dans l'étude de Bernard et al., la température observée dans le groupe « normotherme » était en fait supérieure à 37°C. La principale hypothèse pour expliquer cette différence entre les essais publiés en 2002 <sup>93,94</sup> et l'étude récente de Nielsen et al. <sup>5</sup> est que le bénéfice observé en 2002 était principalement lié à un effet délétère de l'hyperthermie dans le groupe Témoin de ces études. Néanmoins, les populations étudiées entre ces études sont assez différentes. Dans l'étude de Nielsen et al., les patients avaient une période de no-flow très courte avant la RCP et le bénéfice du contrôle thermique dans cette population pourrait être moins important. En effet, comme nous l'avons vu, tous les patients récupérés d'un AC n'ont pas les mêmes lésions d'ischémie-reperfusion, et tous ne bénéficient pas de la même façon des effets de l'hypothermie thérapeutique. Pour autant, il est important de noter que dans ces trois études cliniques, les groupes soumis à une hypothermie faisaient l'objet d'un

refroidissement « lent » avec des températures cibles atteintes après seulement plusieurs heures. Plusieurs hypothèses persistent ainsi pour tenter d'obtenir des bénéfices plus importants avec l'hypothermie, en recherchant une meilleure fenêtre d'application, d'autres méthodes d'induction, ou des indications plus précises.

### **b) Quelle fenêtre thérapeutique ?**

De nombreuses études expérimentales ont montré que le bénéfice de l'hypothermie thérapeutique était maximal en cas d'instauration très précoce après l'AC, c'est-à-dire dans les minutes suivant l'AC. Nozari et al. ont par exemple démontré que le bénéfice de l'hypothermie chez des chiens soumis à un AC était supérieur lorsqu'elle était instaurée immédiatement après l'AC par rapport à un retard de seulement 17 minutes <sup>101</sup>. En clinique, les résultats sont pour l'instant moins parlants, mais comme nous le verrons, les bénéfices dépendent probablement également des vitesses de refroidissement, même s'il n'existe pas à ce jour de méthode permettant d'induire une hypothermie systémique aussi rapide chez l'homme.

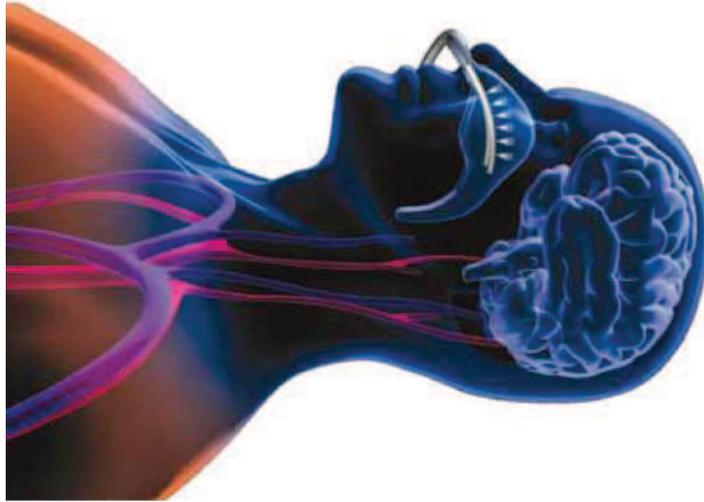
### **c) Quelle méthode de refroidissement ?**

Compte tenu de l'importance de la vitesse d'instauration de l'hypothermie, la rapidité d'action de la technique utilisée est évidemment critique après un AC. L'induction classique de l'hypothermie en pratique clinique fait habituellement appel à des manœuvres de refroidissement externe <sup>102</sup> ou à l'administration intraveineuse de solutés froids <sup>103,104</sup>. Toutefois, ces méthodes simples à mettre en œuvre en milieu intra- ou préhospitalier <sup>102</sup>, ont montré leurs limites en termes d'efficacité avec de faibles vitesses de refroidissements et l'obtention de température cible après plusieurs heures. A titre d'exemple, Yu et al. ont montré que la température jugulaire ne s'abaissait que de 1,4°C après 30 minutes avec une fluidothérapie à 4°C <sup>105</sup>. De même, Kim et al. ont montré

que l'initiation préhospitalière de l'hypothermie thérapeutique par des perfusions de fluides glacés ne permettait d'obtenir une température cible de 34°C qu'après 4,2 heures<sup>103</sup>. De plus, le remplissage avec des solutés froids n'est pas dénué d'effet indésirable, avec une diminution du taux de RACS<sup>104</sup> liée à une baisse de la pression de perfusion coronaire<sup>106</sup> et la survenue d'œdèmes pulmonaires par surcharge hydrosodée dans un contexte de défaillance myocardique majeure<sup>103</sup>. D'autres méthodes de refroidissement sont à l'étude afin d'instaurer un refroidissement précoce et rapide.

Il existe par exemple des méthodes de refroidissement endovasculaire avec la mise en place d'un cathéter veineux central muni d'un ballon dans lequel circule un liquide thermorégulé. Toutefois, son caractère invasif se traduit par une mise en place plus tardive à l'arrivée à l'hôpital et l'obtention du refroidissement nécessite tout de même plusieurs heures<sup>107</sup>.

D'autres méthodes de refroidissement existent, telles que le refroidissement par pulvérisation nasale de perfluorocarbones (PFC) associée à l'administration d'un mélange d'air/oxygène. Cette technique fait appel au dispositif Rhinocill® (Figure 10), qui a été testé en contexte expérimental et clinique<sup>108,109</sup>. Elle permet un refroidissement local rapide mais la température corporelle totale ne s'abaisse qu'après plusieurs heures. Tsai et al. ont en effet montré dans un modèle porcin d'AC que la température de 34,2±4,5 °C était obtenue en 5 minutes dans la veine jugulaire mais la température centrale était encore de 37,0±0,5 °C après 30 minutes<sup>109</sup>. De la même façon, l'étude PRINCE (*Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness*) a montré que la température cible de 34°C n'était atteinte chez l'homme au niveau systémique qu'après 102 minutes<sup>109</sup>. Il semble donc que le rhinopharynx ait une capacité limitée de refroidissement du corps entier.



**Figure 10 : Positionnement du dispositif Rhinocill® chez un patient**

**d) Quelles indications**

Comme nous l'avons évoqué plus haut, il est aussi possible que l'hypothermie soit bénéfique dans la prévention du syndrome post-AC uniquement chez une catégorie limitée de patients.

Il semble en effet que le bénéfice de l'hypothermie dépende du type d'AC. Dumas et al. <sup>96</sup> ont montré dans une cohorte de 1145 patients que l'hypothermie thérapeutique améliorait la survie avec bon pronostic neurologique chez les patient présentant un AC lié à un rythme initial choquable mais pas chez les patients présentant un rythme non choquable. A l'inverse, d'autres études rétrospectives, comme celle de Testori et al., ont montré une diminution de la mortalité et un meilleur pronostic neurologique chez les patients traités par hypothermie thérapeutique après un AC sur rythme non choquable <sup>110</sup>. D'une manière générale, chez les patients présentant une période de no-flow très brève avec une RACS dans les premières minutes suivant l'AC, l'hypothermie thérapeutique n'est probablement pas indiquée. Testori et al. ont en effet montré que les effets de l'hypothermie dépendent de la durée du no-flow. Les effets sont maximaux

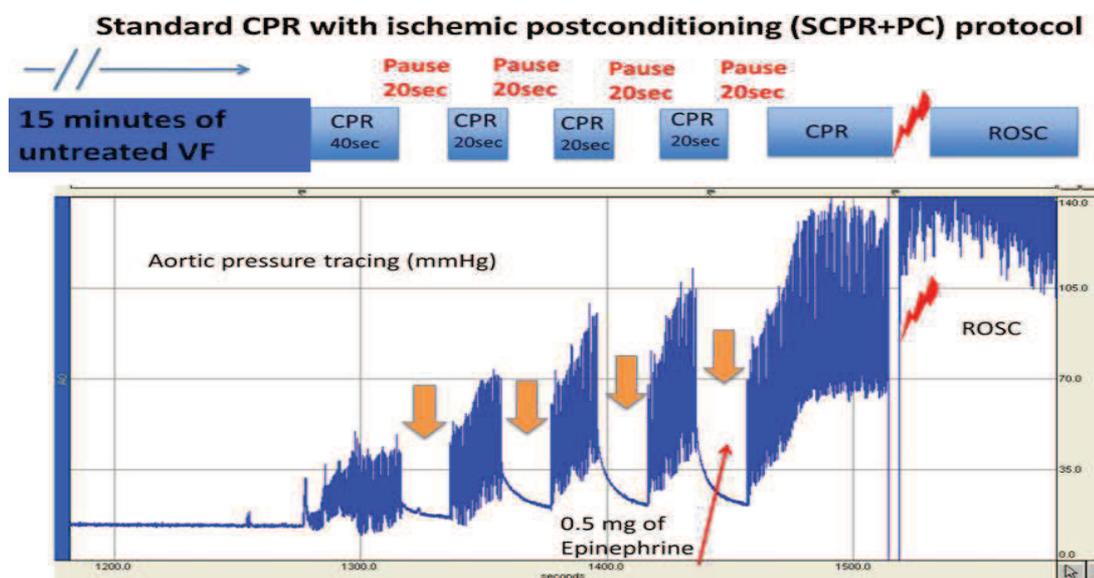
pour une durée de no-flow supérieure à 2 minutes mais inférieure à 8 minutes <sup>111</sup>. Toutefois, comme nous l'avons évoqué précédemment, les effets potentiels de l'hypothermie dépendent probablement aussi de sa précocité et sa rapidité d'instauration.

#### **4. Post conditionnement**

Le post-conditionnement est une stratégie thérapeutique qui vise à limiter les conséquences du syndrome post-AC en réalisant des cycles d'ischémie-reperfusion après le début de la reperfusion. Elle a été initialement mise au point dans l'infarctus du myocarde avec la mise en évidence d'un effet cardioprotecteur. A titre d'exemple, Staat et al. ont montré une diminution de la taille de l'infarctus de 36% chez les patients bénéficiant du post-conditionnement par rapport au groupe Témoin <sup>112</sup>. En pratique, le post-conditionnement correspondait à 4 cycles de gonflement/dégonflement du ballon d'angioplastie après la revascularisation et la mise en place d'un stent. Des résultats similaires ont également été montrés par l'administration de cyclosporine au moment de la revascularisation coronaire <sup>113</sup>. Comme l'hypothermie, la fenêtre thérapeutique du post-conditionnement reste à préciser, mais elle se situe probablement à cheval entre la prise en charge per-RCP et la prise en charge post-RACS. En effet, afin d'avoir un effet maximal sur les lésions d'ischémie-reperfusion, elle doit probablement intervenir avant la recirculation du sang dans l'organisme, au moment de l'initiation du MCE.

Dans le contexte de l'AC, le post-conditionnement ischémique implique la réalisation de pauses intentionnelles lors de l'initiation de la RCP, avant la RACS, et avec pour objectif de limiter les lésions de reperfusion. Dans un modèle porcin de FV prolongée, Segal et al. <sup>114</sup> ont montré que cette stratégie améliorait la survie à 48 heures par rapport au groupe témoin. Comme le montre la Figure 11, ce protocole de post-

conditionnement s'appuie sur des cycles de 20 secondes de RCP séparées par 20 secondes de pauses.



**Figure 11: Post conditionnement ischémique par interruption de la réanimation cardiopulmonaire au cours d'un arrêt cardiaque expérimental chez le porc, d'après Segal et al. <sup>114</sup>**

*CPR, cardiopulmonary resuscitation, ROSC, return of spontaneous circulation, VF, ventricular fibrillation.*

Toutefois, cette stratégie ne doit pas induire en erreur les cliniciens et modifier les recommandations actuelles concernant la RCP, tant que des essais cliniques d'envergure n'en ont pas confirmé les bénéfices. En effet, le message à l'heure actuelle est d'interrompre le moins possible le MCE sous peine de diminuer les chances de survie, dans la mesure où l'interruption de MCE se traduit généralement par une perte d'efficacité. Dans les essais expérimentaux avec le post-conditionnement, le risque était moins présent puisque le MCE était standardisé et optimisé avec une valve d'impédance. Ces conditions ne sont pas systématiquement reproduites en clinique. Toutefois, comme

décrit dans les protocoles expérimentaux, une telle stratégie ne s'appliquerait qu'aux AC avec une durée de no-flow prolongée.

D'autres méthodes ont été proposées pour tenter de mimer pharmacologiquement les effets du post-conditionnement. Riess et al. <sup>115</sup> ont par exemple montré les bénéfices d'une inhalation de gaz anesthésique halogéné connu pour agir sur les mêmes voies de protection mitochondriale que le post-conditionnement ischémique, sans les risques liés à l'interruption de MCE. Dans un modèle expérimental de fibrillation ventriculaire, les animaux exposés au sevoflurane présentaient un meilleur état hémodynamique pendant la RCP, un meilleur taux de RACS, une meilleure fraction d'éjection post-RACS et une meilleure fonction mitochondriale au niveau myocardique (production d'ATP, phosphorylation oxydative et capacité de rétention calcique). A titre d'exemple, après 2 minutes de RCP, la pression de perfusion coronaire était de  $25,0 \pm 7,4$  mmHg dans le groupe soumis au sevoflurane par rapport à  $13,9 \pm 7,0$  mmHg dans le groupe témoin.

D'autres molécules ciblant le fonctionnement mitochondrial, telle que la Cyclosporine A, ont également fait la preuve de leur efficacité expérimentalement chez des lapins soumis à un AC d'origine asphyxique <sup>116,117</sup>. Toutefois, le bénéfice clinique de la Cyclosporine A dans la limitation du syndrome de défaillance multiviscéral en post-AC n'a pas été confirmée chez l'homme, comme l'a montré l'étude multicentrique randomisée *Cyclosporine A in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Resuscitation* <sup>118</sup>.

De la même façon, l'utilisation de l'érythropoïétine dans la prévention du syndrome post-AC semblait prometteuse du fait des effets protecteurs observés expérimentalement <sup>119</sup>. Son administration juste avant la reperfusion dans un modèle porcin d'AC augmentait les chances de défibrillation et augmentait la survie <sup>120</sup>. Pour

autant, une étude randomisée multicentrique chez l'homme n'a pas confirmé de bénéfice de l'érythropoïétine sur la survie de bon pronostic neurologique chez les patients réanimés après un AC <sup>121</sup>.

A défaut d'être appliquées immédiatement en pratique clinique, les stratégies de postconditionnement ischémique ou pharmacologique aident à mieux appréhender la physiopathologie des lésions d'ischémie-reperfusion et permettent de proposer de nouvelles approches thérapeutiques à évaluer dans l'avenir.

## **5. Approches thérapeutiques combinées et "*Bundle therapy*"**

En l'absence d'innovation thérapeutique et dans l'espoir d'optimiser les chances de RACS et de survie à long terme avec un bon pronostic neurologique, la tendance actuelle est d'associer les approches thérapeutiques par une « *bundle therapy* ». Comme nous l'avons vu, le pourcentage d'AC par fibrillation tend à diminuer <sup>4</sup>, ce qui sous-entend la nécessité d'améliorer les prises en charge au-delà de la défibrillation. Le concept de « *bundle therapy* » s'applique dans toutes les situations d'AC vues précédemment mais probablement encore plus aux patients présentant des RCP prolongées et dans la prise en charge de l'AC réfractaire, là où les lésions d'ischémie-reperfusion sont probablement maximales. Le plus délicat sera probablement de sélectionner les patients pouvant bénéficier de telle ou telle association de traitement dans l'avenir.

### ***D. Prise en charge de l'arrêt cardiaque réfractaire***

Malgré l'amélioration des étapes précédemment citées de la chaîne de survie, les échecs de réanimation sont fréquents et l'AC peut rester réfractaire aux soins courants. Dans cette situation, les options thérapeutiques avancées sont limitées et la majorité des

patients présentant un AC réfractaire est déclaré décédé sur les lieux de la prise en charge, après une certaine durée de RCP spécialisée. Pour autant, devant un AC réfractaire pour lequel une cause réversible est suspectée, telle qu'une embolie pulmonaire ou un syndrome coronaire aigu, il est difficile d'interrompre une réanimation si celle-ci montre des paramètres en faveur d'un bon pronostic. En fonction des circonstances de survenue de l'arrêt cardiaque, de l'âge du patient, des comorbidités éventuelles et des paramètres de réanimation, d'autres options thérapeutiques peuvent être envisagées afin d'obtenir tout de même une RACS après l'échec de la RCP conventionnelle.

### **1. Durée de réanimation cardio-pulmonaire avant considération d'un arrêt cardiaque comme réfractaire**

Lorsque la RACS n'est pas obtenue dans les premières minutes de réanimation, la question de la durée pendant laquelle la RCP doit être poursuivie avant une éventuelle interruption des soins ou une orientation vers une assistance circulatoire se pose. Reynolds et al. ont montré récemment à partir d'un large registre d'AC extrahospitaliers qu'au-delà de 16 minutes de RCP les chances de réanimation avec un bon pronostic neurologique chutaient au dessous de 2% <sup>24</sup>. De même, Goldberger et al. ont montré à partir d'un registre d'AC intrahospitalier que la durée médiane de RCP chez les patients réanimés était de 12 minutes <sup>122</sup>. Au-delà de 15 minutes, Conrad et al. considèrent d'ailleurs l'AC comme réfractaire aux soins courant de RCP, suggérant qu'il est inutile de les poursuivre <sup>29</sup>.

En pratique, la décision de mettre fin à une RCP conventionnelle est multifactorielle. Il semble raisonnable de ne pas poursuivre une RCP inefficace au-delà de 20 minutes, surtout lorsqu'il s'agit d'une asystolie persistante sans argument

suggérant une cause réversible <sup>123</sup>. Un EtCO<sub>2</sub> < 10 mmHg après 20 minutes de RCP est un marqueur pronostic défavorable et contribue à la décision de mettre fin à la réanimation <sup>30</sup>. En revanche, lorsque l'on obtient une RACS transitoire, que la FV persiste sans évoluer en asystolie, ou qu'une cause théoriquement « réversible » semble évidente (cause cardiaque, hypothermie, cause toxique), il semble légitime de poursuivre la RCP au-delà de ce délai. Cela est d'autant plus évident si le patient présente des signes de vie per-RCP, par exemple des mouvements respiratoires. C'est dans cette situation que l'ECPR pourrait avoir un intérêt thérapeutique <sup>124</sup>.

Il faut toutefois garder en mémoire que le low-flow est un marqueur pronostic majeur et que, comme l'ont montré Goto et al., la durée de la RCP est inversement liée à la survie avec bonne récupération neurologique <sup>125</sup>. La question du moment idéal pour considérer un AC comme réfractaire afin, soit d'interrompre les soins, soit d'orienter le patient vers une ECPR en espérant toujours une récupération, reste donc extrêmement critique et débattue.

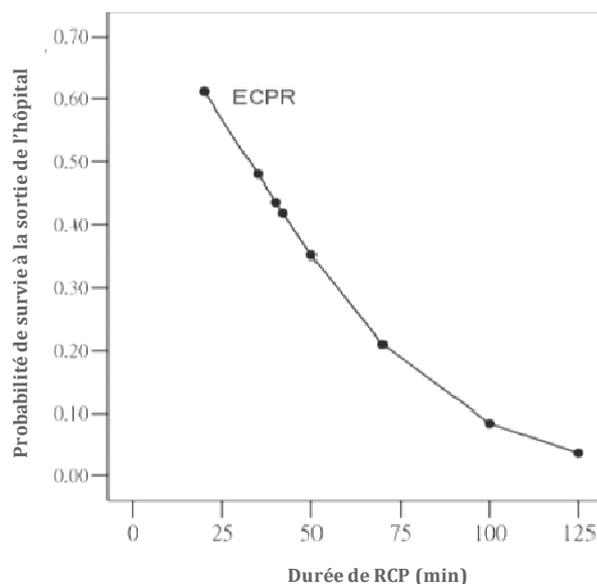
## **2. Reperfusion coronaire pendant la réanimation cardio-pulmonaire**

L'une des situations dans laquelle la RCP peut être poursuivie plus longtemps est la suspicion de syndrome coronaire aigu, qui est l'une des causes principales d'AC réfractaire. En cas d'occlusion coronaire proximale, avec une zone ischémie étendue, les tentatives de défibrillation électrique peuvent être inefficaces tant que le myocarde n'a pas pu être au moins partiellement reperfusé. L'objectif est de traiter la cause afin de permettre une RACS. La difficulté pratique est bien sur le maintien d'une RCP de bonne qualité pendant les procédures de reperfusion coronaire. En effet, Böttiger et al. <sup>126</sup> ont évalué les bénéfices de la thrombolyse dans la prise en charge de l'AC extrahospitalier

grâce à une étude randomisée comparant l'administration de la tenecteplase par rapport à un placebo pendant la RCP. Cette étude a montré l'absence de bénéfice sur la survie à 30 jours de la thrombolyse. Cela implique la nécessité d'une coronarographie pendant la RCP pour espérer mieux traiter le syndrome coronaire aigu sous jacent. Si cela a été décrit <sup>127</sup>, cette procédure est difficile à généraliser en routine du fait des difficultés techniques et non recommandée.

### **3. *Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation***

Comme expliqué plus haut, en cas d'AC réfractaire lié à une cause supposée réversible, l'*Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation* (ECPR) peut être envisagée. Cette assistance circulatoire permet de pallier à la défaillance circulatoire et respiratoire de l'AC. Elle permet d'augmenter les chances de défibrillation <sup>128</sup> en augmentant la pression de perfusion coronaire, mais surtout d'envisager le traitement étiologique avec un support hémodynamique adéquat. Nous détaillerons plus loin les bases expérimentales de l'action de l'ECPR et les preuves cliniques de son efficacité. Brièvement, d'après les dernières recommandations internationales de l'ILCOR, l'ECPR doit être discutée en cas d'AC réfractaire de cause supposée réversible. Comme l'ont montré Chen et al. <sup>28</sup>, l'ECPR doit être mise en place dans les plus brefs délais afin d'optimiser les chances de survie (Figure 12), chez des patients sélectionnés présentant des éléments en faveur d'un bon pronostic neurologique. Les critères d'éligibilité à l'ECPR sont classiquement l'AC survenu devant témoin avec un no-flow de moins de 5 minutes, la persistance d'un rythme choquable et des signes de vie per-RCP. La miniaturisation des machines d'ECPR a permis de faciliter leur utilisation en dehors du bloc opératoire, aux urgences <sup>76</sup> ou même en milieu extra-hospitalier <sup>129</sup>.



**Figure 12: Relation entre la probabilité de survie grâce à l'Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation et la durée de réanimation, d'après Chen et al. <sup>28</sup>**

*ECPR, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation ; RCP, réanimation cardiopulmonaire*

Comme nous le verrons par la suite, une fois l'ECPR mise en place, aucun consensus ne dicte précisément la suite de la conduite à tenir. Si cette technique fait maintenant partie des soins courants dans de nombreux centres à travers le monde, les données actuelles proviennent essentiellement de la publication de cas cliniques ou d'études rétrospectives <sup>76,130,131</sup>, comme nous le verrons plus loin. Les données fondamentales sont rares, et à ce jour peu d'études randomisées sont en cours pour préciser les modalités de prise en charge de ces malades.

#### **4. Don d'organe après arrêt cardiaque**

Chez les patients présentant un arrêt cardiaque réfractaire sans aucun espoir thérapeutique, le don d'organe après arrêt cardiaque (DDAC) peut être envisagé. Il peut s'agir de patients pour lesquels la cause de l'AC ne permet pas d'envisager une récupération d'activité cardiaque, par exemple dans un contexte de traumatisme crânien

grave, mais aussi d'AC de cause médicale pour lesquels les paramètres de RCP permettent de prédire une évolution neurologique défavorable après une ischémie prolongée (no-flow >5 minutes). Toutefois, afin d'optimiser la qualité des greffons, le DDAC impose un certain nombre de conditions à respecter. Il ne s'envisage que lorsque le no-flow est inférieur à 30 minutes, chez les patients de moins de 55 ans sans antécédent connu. Après la mort légale du patient, une assistance circulatoire régionale est nécessaire dans les 150 minutes suivant l'AC. Au total, la période d'ischémie chaude totale (no-flow + low-flow) doit être inférieure à 150 minutes (sous massage cardiaque automatisé) afin de préserver des greffons de bonne qualité. Après mise en place de la circulation régionale, le délai maximal pour prélever les reins est de 240 minutes. Les organes sont alors placés dans une machine à perfuser. Le délai entre la néphrectomie et la greffe, également appelé « ischémie froide », est de 18 heures au maximum. Il permet d'évaluer la qualité des greffons et de rechercher les receveurs. Plusieurs approches sont à l'étude pour conditionner les organes chez le donneur avant prélèvement, tel que l'hypothermie thérapeutique en fait partie qui a déjà fait la preuve de ses effets néphroprotecteurs dans ce contexte <sup>132,133</sup>.

## ***E. Conclusion***

L'AC est une affection grave dont le pronostic dépend de la sévérité des séquelles dans les différents organes. L'amélioration de sa prise en charge doit avant tout viser à optimiser la qualité de la RCP afin de limiter précocement les dommages à l'origine de ce syndrome post-AC. Une fois le patient réanimé, l'objectif est de minimiser les conséquences de ce syndrome. Si une partie de la prise en charge de l'AC doit être standardisée, de nombreux éléments montrent qu'une seule approche thérapeutique ne s'applique pas à tous. On s'oriente de plus en plus vers une prise en charge « personnalisée » de l'AC avec des associations de thérapeutiques adaptées à chaque type d'AC.

### **III. Nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement de l'arrêt cardiaque**

#### **A. Modèles expérimentaux**

A l'heure actuelle, de nombreux modèles expérimentaux d'AC choquable existent, y compris chez le gros animal. Les protocoles sont le plus souvent mis en place chez des porcs femelles de 30 à 50 kg <sup>134,135</sup>. Le déclenchement d'une fibrillation ventriculaire se fait généralement par stimulation électrique endocavitaire <sup>134</sup> externe. Les protocoles varient selon la durée de la FV induite, en fonction des objectifs du protocole <sup>136</sup>. Ces protocoles sont en grande majorité menés chez des animaux « sains » n'ayant pas de pathologie cardiovasculaire préexistante. La simulation d'une atteinte coronarienne fait appel à une occlusion coronaire, que ce soit par voie endovasculaire ou par compression externe de l'artère à l'aide d'un ballonnet péri-coronaire placé chirurgicalement <sup>90</sup>.

Les modèles spécifiques d'AC « réfractaire » sont moins nombreux. Dans certaines études, l'AC est provoqué par des épisodes de fibrillation ventriculaire prolongés avec des périodes de RCP plus ou moins longues, comme dans l'étude de Reynolds et al. dans laquelle l'ECPR est mise en place après 30 à 60 minutes de RCP <sup>137</sup>. Pour autant, l'AC est rarement véritablement réfractaire dans ces modèles puisqu'ils sont liés à une cause qui serait réversible si les tentatives de défibrillation étaient débutées plus tôt. Le caractère réfractaire est du à une longue période de no-flow et/ou low-flow, ce qui est différent d'un modèle d'AC avec un no-flow court et une cause ischémique sous jacente. Spinelli et al. ont par exemple étudié un modèle porcin d'AC prolongé avec 30 minutes de fibrillation ventriculaire non traitée <sup>135</sup>. En revanche dans le modèle utilisé par Sideris et al., le caractère réfractaire de l'AC était bien du à une occlusion coronaire <sup>90</sup>. Dans cette étude, les auteurs étudient l'effet d'une

revascularisation précoce après la RACS après un AC ischémique lié à une occlusion coronaire. Chez les animaux n'ayant pas présenté de RACS après 45 minutes d'occlusion coronaire, la reperfusion était réalisée et la RCP était poursuivie. Dans cette situation, la RACS était finalement obtenue chez 4 animaux sur 6, montrant des effets bénéfiques de la reperfusion per-RCP pour obtenir la RACS lors d'AC réfractaire aux soins de base.

## ***B. Ventilation liquidienne totale et hypothermie***

Comme évoqué dans le chapitre précédent, le délai d'initiation de l'hypothermie thérapeutique doit être le plus court possible pour permettre un bénéfice neurologique puissant dans les modèles animaux <sup>101</sup>. En effet, il semble que la fenêtre thérapeutique de l'hypothermie soit limitée dans le temps et les délais d'instauration prolongés pourraient probablement expliquer le manque d'efficacité de celle-ci dans de nombreuses études cliniques. A titre d'exemple, même avec une initiation de l'hypothermie en milieu préhospitalier immédiatement après la RACS, un délai de plus de 4 heures est nécessaire pour obtenir une température inférieure à 34°C <sup>103</sup>.

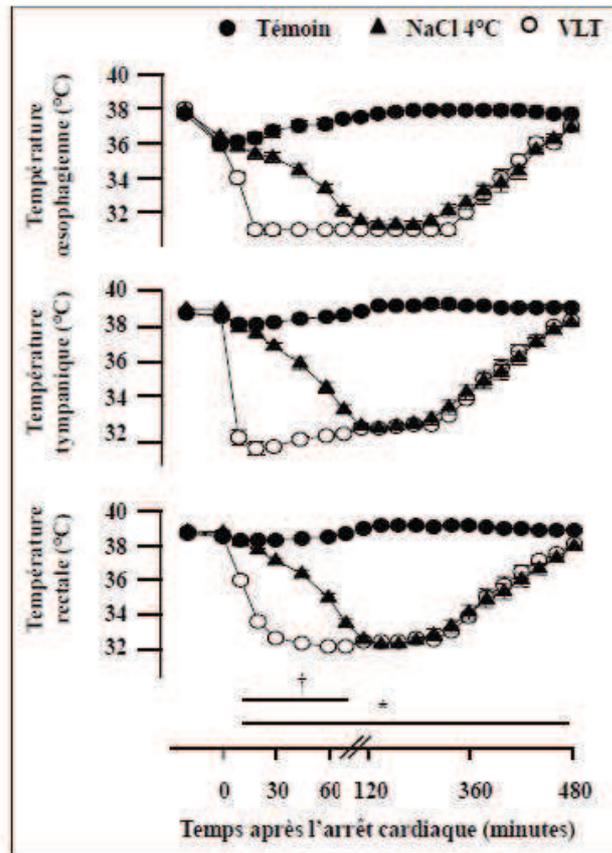
Cela montre l'importance d'obtenir un refroidissement très rapide, y compris chez l'homme et chez les gros animaux, qui sont plus difficiles à refroidir intégralement que les rongeurs. Comme expliqué plus haut, la plupart des techniques utilisées actuellement induisent en effet un refroidissement plus lent, nécessitant plusieurs heures pour refroidir l'intégralité de l'organisme. Dans ce contexte, la ventilation liquidienne totale (VLT) est une technique originale proposée pour induire expérimentalement un refroidissement ultra-rapide dans tout l'organisme. Cette méthode de ventilation, découverte dans les années 1960, consiste à remplir les poumons par des perfluorocarbones (PFC), des hydrocarbures dont les atomes d'hydrogène ont été substitués par du fluor. Leurs principales propriétés physico-

chimiques incluent une très forte densité, près de deux fois supérieure à celle de l'eau, et une très faible tension de surface par rapport à l'eau. Ils disposent également d'une très forte solubilité pour les gaz tels que l'O<sub>2</sub> et le CO<sub>2</sub>, ce qui leur permet d'assurer des échanges gazeux satisfaisants dans les poumons. Ces liquides « utilisent » également les poumons comme échangeur thermique, compte tenu de l'immense surface d'échange de l'épithélium pulmonaire. Au décours d'un épisode de ventilation liquidienne, leur grande volatilité favorise leur élimination par évaporation sans effet systémique.

Comme nous l'avons vu précédemment, les PFC peuvent être utilisés sous forme d'aérosols <sup>108</sup>, lors de ventilation liquidienne « partielle » des poumons <sup>138</sup> ou de lavages bronchio-alvéolaires <sup>134,139</sup>. Lors de la ventilation liquidienne partielle, les poumons sont partiellement remplis de PFC et soumis à une ventilation gazeuse par un ventilateur artificiel conventionnel. Toutefois, ces différents procédés entraînent un refroidissement local rapide mais ne permettent pas de refroidir tout l'organisme dans des délais aussi brefs. En effet, les PFC ne peuvent pas être remplacés aussi fréquemment qu'avec une ventilation liquidienne totale (VLT) dont le principe est d'utiliser un dispositif spécifique pour instiller et réaspirer cycliquement le liquide des poumons, avec une suppression de l'interface air-liquide.

Le laboratoire de recherche dans lequel j'ai réalisé mon travail de thèse travaille depuis plusieurs années sur ce procédé de refroidissement par VLT. Les PFC sont administrés dans les poumons à l'aide d'un ventilateur spécifique qui permet de les instiller et réaspirer activement à l'aide de pompes péristaltiques <sup>140</sup> ou de piston <sup>141</sup>. Ce ventilateur doit pouvoir limiter les pressions dans les voies aériennes afin d'éviter les barotraumatismes et de contrôler la température du liquide. A la différence des autres méthodes de refroidissement, l'hypothermie par VLT permet un refroidissement ultra-

rapide de l'ensemble du corps. En effet, chez le lapin, une température cible inférieure à 34°C peut être obtenue en moins de 15 minutes (Figure 13), dans les différents sites de mesure de la température. Le refroidissement initial du sang permet de refroidir les organes par diffusion sanguine et pas uniquement par convection. La température régulée des PFC permet d'adapter au mieux la température obtenue. Au-delà de l'efficacité du refroidissement induit, le laboratoire a montré que la VLT était bien tolérée en assurant efficacement les échanges gazeux sans s'accompagner de perturbations hémodynamiques <sup>142</sup>.



**Figure 13 : Vitesses de refroidissement permises par la ventilation liquidienne totale (VLT) chez des lapins par rapport à un refroidissement conventionnel avec une solution froide (NaCl 4°C), d'après Kohlhauer et al. <sup>143</sup>**

*\*, p<0,05 par rapport au groupe Témoin ; †, p<0,05 par rapport au groupe NaCl 4°C.*

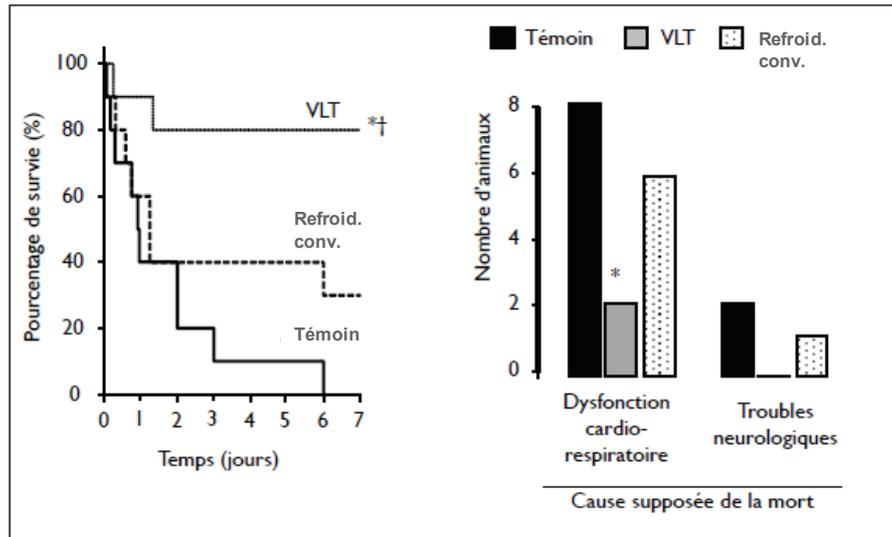
Plusieurs études expérimentales menées dans le laboratoire ont également démontré les effets anti-ischémiques de l'hypothermie par VLT dans des modèles animaux d'agression systémique, comme le montre le Tableau 1.

Référence	Conditions expérimentales	Principales conclusions
Chenoune et al., 2011	AC de rythme choquable (5 et 10 minutes de FV)	Le refroidissement ultrarapide par VLT améliore la récupération neurologique et la survie après RCP par rapport à un refroidissement conventionnel
Darbera et al., 2013	AC de rythme choquable avec occlusion coronaire (8 minutes de FV et 40 minutes d'occlusion)	Le refroidissement ultrarapide par VLT améliore la survie, la récupération neurologique et cardiaque après RCP, par rapport à un refroidissement conventionnel
Tissier et al., 2014	AC de rythme choquable (11 minutes of FV)	Le refroidissement ultrarapide par VLT après un épisode de FV prolongée améliore la fonction rénale et limite la nécrose tubulaire
Kohlhauer et al., 2015	AC asphyxique (13 minutes d'asphyxie)	Le refroidissement ultrarapide par VLT améliore l'hémodynamique cérébral, la récupération neurologique et la survie après RCP par rapport à un refroidissement conventionnel
Chenoune et al., 2010	Infarctus du myocarde induit par 60 minutes d'occlusion coronaire	Le refroidissement par VLT diminue la taille d'infarctus quand il est débuté 5 ou 20 minutes après le début de l'occlusion coronaire
Darbera et al., 2012	Infarctus du myocarde induit par 30 minutes d'occlusion coronaire	Le refroidissement par VLT diminue la taille d'infarctus, indépendamment de la voie de signalisation de l'adénosine et des opiacés
Tissier et al., 2013	Infarctus du myocarde induit par 30 minutes d'occlusion coronaire	Le refroidissement par VLT atténue la dysfonction mitochondriale et le stress oxydant s'il est débuté pendant l'ischémie
Tissier et al., 2009	Infarctus du myocarde induit par 30 minutes d'occlusion coronaire	Le refroidissement par VLT diminue la taille d'infarctus et la dysfonction contractile post-ischémique si elle est induite pendant l'ischémie
Tissier et al., 2007	Infarctus du myocarde induit par 30 minutes d'occlusion coronaire	Le refroidissement par VLT diminue fortement la taille d'infarctus s'il est débuté pendant l'ischémie et non à la reperfusion.

**Tableau 1 : Principaux bénéfices de la ventilation liquidienne totale dans les publications expérimentales sur des modèles animaux d'arrêt cardiaque ou d'infarctus du myocarde, adapté d'après par Kohlhauer et al. <sup>141</sup>**

*AC, arrêt cardiaque ; FV, fibrillation ventriculaire ; RCP, réanimation cardiopulmonaire ; VLT, ventilation liquidienne totale.*

La VLT hypothermisante a permis par exemple d'induire une puissante cardioprotection dans un modèle d'infarctus du myocarde chez le lapin <sup>144</sup>, alors qu'un refroidissement externe était inefficace. Dans un modèle d'AC par fibrillation ventriculaire chez le lapin, l'hypothermie thérapeutique par VLT améliorait également la survie avec des effets cardio- et neuroprotecteurs <sup>136</sup>. Cela a été confirmé dans un autre modèle dans lequel l'AC par fibrillation ventriculaire était associé à un infarctus <sup>145</sup>. En comparaison, les effets bénéfiques de la VLT n'étaient pas observés avec un refroidissement conventionnel plus lent. Alors que la température cible de 34°C était obtenue en quelques minutes dans le groupe VLT, plus de 60 minutes étaient nécessaires pour l'atteindre avec un tel refroidissement par l'administration de solutés froids et l'application de couvertures glacées. De plus, 80% des animaux du groupe VLT ont survécu alors que seulement 30% des animaux soumis à un refroidissement conventionnel ont survécu et aucun dans le groupe Témoin (Figure 14). Dans des études complémentaires, des effets néphroprotecteurs ont également été mis en évidence après un AC avec un refroidissement par VLT <sup>132</sup>, ainsi que des effets neuroprotecteurs après un AC d'origine asphyxique <sup>143</sup>. Dans un autre contexte, la VLT aurait aussi un effet sur la limitation du syndrome de défaillance multi-viscérale après une ischémie abdominale dans un modèle de clampage aortique chez le lapin <sup>146</sup>.



**Figure 14 : Pourcentage de survie au décours d'un arrêt cardiaque compliquant un infarctus du myocarde chez le lapin et répartition des causes supposées de décès, d'après Darbera et al. <sup>145</sup>**

*VLT, ventilation liquidienne totale ; Refroid. conv., refroidissement par administration de NaCl 0,9% à 4°C et application externe de couvertures froides.*

Sur le plan mécanistique, l'effet protecteur de la VLT s'expliquerait par des actions multiples sur les lésions d'ischémie-reperfusion au niveau de la mitochondrie <sup>99</sup>, sur la réaction inflammatoire post-RACS <sup>146</sup>, et sur la production d'ERO <sup>143</sup>. Au niveau cérébral, la VLT limiterait également les altérations précoces de la barrière hémato-encéphalique<sup>143</sup>. Comme nous l'avons vu, l'avantage de la VLT par rapport aux autres méthodes de refroidissement viendrait donc de sa rapidité d'instauration de l'hypothermie sur l'ensemble du corps.

Expérimentalement, l'hypothermie thérapeutique par VLT exerce un effet cardio- et neuroprotecteur lorsqu'elle est instaurée juste après la RACS, ouvrant des perspectives prometteuses pour la prévention du syndrome post-AC. Elle pourrait aussi avoir un intérêt dans le don d'organe après arrêt cardiaque grâce à son effet notamment

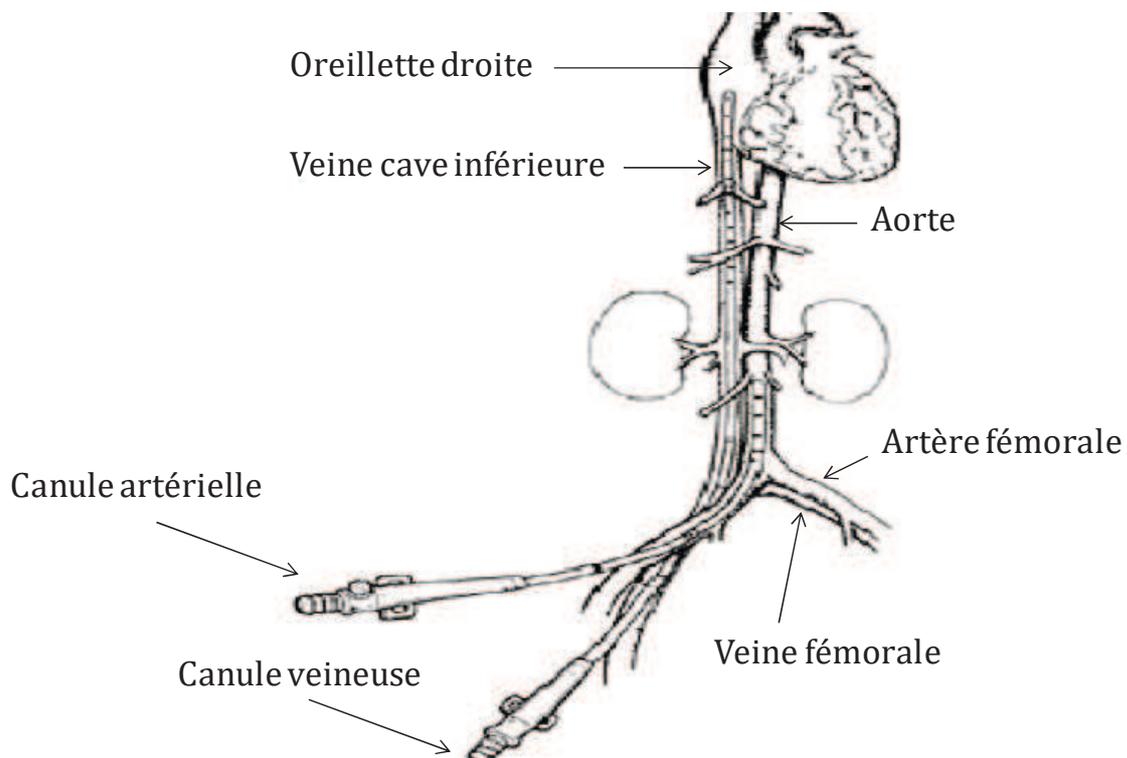
néphroprotecteur. Toutefois, avant le transfert de cette technique chez l'homme, la confirmation des résultats et à la capacité de la VLT à refroidir l'ensemble de l'organisme chez le gros animal devait être évaluée. Cela a été l'un des objectifs de cette thèse, comme nous le verrons plus bas. Les études cliniques menées antérieurement chez l'homme avec la ventilation liquidienne faisaient uniquement appel à une ventilation liquidienne partielle dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire aigu<sup>147</sup>. Aucune donnée n'existe chez l'homme sur la ventilation liquidienne à visée hypothermisante.

### ***C. Arrêt cardiaque réfractaire et « Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation »***

A la différence de la VLT hypothermisante dont les effets n'ont jamais été testés chez l'homme, les bénéfices cliniques potentiels de l'ECPR ont été bien montrés dans la prise en charge de l'AC réfractaire. Le nombre de publications dans ce domaine a considérablement augmenté ces dernières années<sup>148</sup>, comme le rappelle le registre international de l'*Extracorporeal Life Support Organisation* (ELSO). Les études cliniques sont d'ailleurs plus nombreuses que les études expérimentales.

Plus généralement, l'ECPR est en fait une assistance circulatoire artério-veineuse, fémoro-fémorale, implantée pendant la RCP. Cette approche diffère de celle utilisée lors de chirurgies cardiaques programmées puisqu'elle est utilisée dans un lieu différent avec une autre technique qui nécessite des temps d'implantation très courts. Ce type d'approche existe depuis presque 50 ans. Elle avait initialement pour but de suppléer aux battements du cœur pendant les interventions chirurgicales cardiaques, telles que les pontages aorto-coronariens, les remplacements valvulaires ou encore les greffes. Par

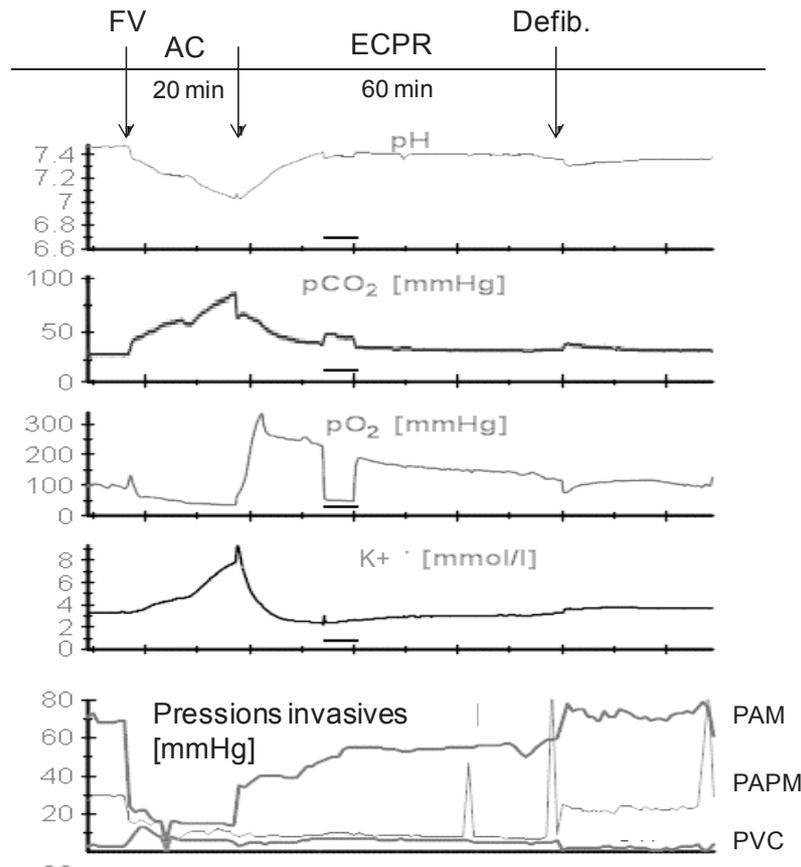
la suite, cette technique a été utilisée pour le traitement des états de choc cardiogénique. Jusqu'à récemment, son utilisation ne se faisait que de façon programmée au bloc opératoire. Schématiquement, comme l'illustre la Figure 15, le sang est aspiré par une canule veineuse fenêtrée au niveau de la veine cave, traverse une membrane d'oxygénation, et est réinjecté dans l'aorte par une canule artérielle. Le sang est réinjecté à contre sens dans la circulation artérielle. Cette circulation non physiologique n'est pas sans conséquences. Celles-ci sont moins visibles lorsque le cœur est non pulsatile ou à faible débit cardiaque. On notera par exemple dans les conséquences possibles, la survenue d'une surcharge pulmonaire par incapacité de vidange du ventricule gauche ou d'un syndrome de l'Arlequin, qui est la traduction d'une compétition des flux « propre » du patient et de l'ECPR.



**Figure 15 : Représentation schématique de la mise en place des canules artérielle et veineuse dans les vaisseaux fémoraux en vue d'une assistance circulatoire.**

Pour mettre en avant la spécificité de l'indication de l'assistance circulatoire dans le contexte de l'arrêt cardiaque, le terme d'ECPR <sup>29,149</sup> a été choisi plutôt que les termes d'ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) ou d'ECLS (*extracorporeal life support*). Martin et al. <sup>128</sup> ont montré dès la fin des années 1990 que l'ECPR permettait d'augmenter les chances de RACS, là où la RCP habituelle en était incapable.

Au niveau expérimental, les données sont disparates mais permettent de préciser les différents bénéfices potentiels de l'ECPR. Angelos et al. <sup>150,151</sup> ont montré dans les années 1990 sur plusieurs modèles expérimentaux que l'ECPR permettait d'apporter un débit de perfusion suffisant pour obtenir la RACS avec un débit sanguin supérieur par rapport au MCE <sup>152</sup>. Stub et al. ont aussi montré que l'ECPR augmentait les chances d'obtenir la RACS chez la brebis y compris dans un modèle d'AC ischémique par rapport à une RCP conventionnelle <sup>27</sup>. L'ECPR permettait aussi une augmentation significative de la pression de perfusion coronaire par rapport à une RCP conventionnelle (respectivement  $22,9 \pm 3,0$  mmHg vs  $17,4 \pm 2,0$  mmHg;  $p=0,04$ ) ce qui explique les bénéfices sur l'efficacité des tentatives de défibrillations électriques. Par ailleurs, Mlček et al. <sup>39</sup> ont aussi montré dans un modèle d'AC par fibrillation ventriculaire prolongée chez le porc, que 60 minutes d'assistance circulatoire permettaient non seulement de restaurer des paramètres hémodynamiques satisfaisants mais aussi de corriger l'acidose métabolique post-AC (Figure 16). Des résultats similaires ont été observés dans un modèle d'AC asphyxique chez le rat <sup>37</sup>.



**Figure 16 : Correction des paramètres hémodynamique et métaboliques par *Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation* d'après l'étude de Mlček et al. <sup>39</sup> dans un modèle d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire chez le porc.**

*AC, arrêt cardiaque; Defib, tentative de défibrillation; ECPR, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; FV, fibrillation ventriculaire; K+, concentration en potassium sérique, pO2, pression partielle artérielle en oxygène; pCO2, pression partielle artérielle en dioxyde de carbone; PAM, pression artérielle moyenne; PAMP, pression artérielle pulmonaire moyenne.*

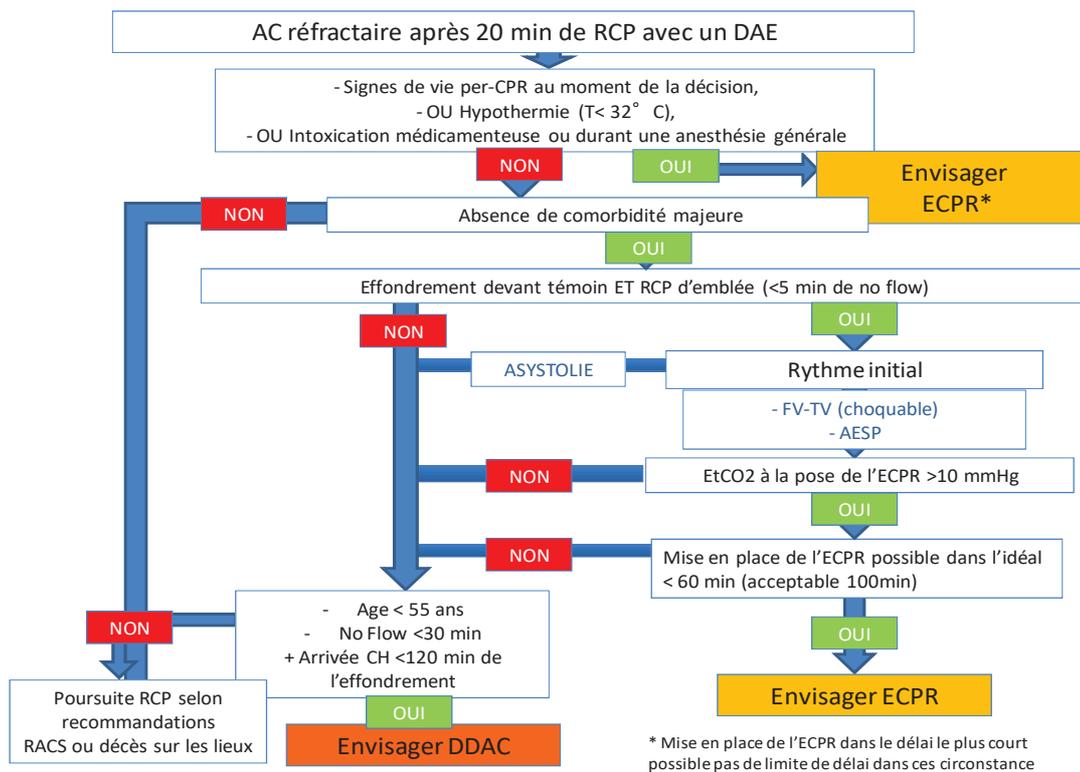
Ces résultats expérimentaux expliquent l'engouement actuel pour l'ECPR dans le traitement des AC réfractaires. En résumé, cette approche permet d'augmenter les chances de RACS mais surtout de pallier la défaillance circulatoire et respiratoire per-RCP et post-RACS, après l'échec de la RCP conventionnelle. Cette suppléance permet

d'envisager le traitement étiologique de l'AC et de réaliser une évaluation neurologique. Cela fait maintenant l'objet d'une inscription, avec un faible niveau de preuve, dans les dernières recommandations de l'ILCOR en cas d'AC réfractaire de cause supposée réversible (syndrome coronaire aigu, embolie pulmonaire, fibrillation ventriculaire réfractaire, hypothermie accidentelle, intoxication).

Les bénéfices potentiels ont aussi été montrés sur plusieurs cohortes de patients présentant un arrêt cardiaque réfractaire en milieu intra-hospitalier, avec une survie sans séquelle neurologique pouvant atteindre 30% <sup>130</sup>. Dans les séries publiées d'AC extrahospitaliers, les bénéfices sur la survie sont parfois moins importants, avec une survie de l'ordre de 12% d'après l'étude de Sakamoto et al. <sup>153</sup>. Dans ce contexte, les délais de mise sous assistance circulatoire sont néanmoins généralement plus longs, ce qui peut expliquer une survie globale plus faible. Comme le montre l'étude de Kagawa et al., la durée médiane entre l'AC et l'activation de la pompe était de 25 minutes lors d'AC intrahospitaliers par rapport à 59 minutes pour les AC extrahospitaliers <sup>154</sup>. La différence de survie après les AC intra- et extrahospitaliers disparaît lorsque les données sont analysées à low flow identique (respectivement 33% et 37% pour un low-flow médian de 45 minutes) <sup>155</sup>. Comme l'illustre la Figure 11, cela s'explique aisément par la relation inverse entre la durée du low-flow et la survie <sup>130</sup>. Si l'intérêt de l'ECPR est aujourd'hui largement admis, l'enjeu est maintenant de définir des protocoles précis de prise en charge. En effet, les indications et les modalités exactes de mise en place doivent encore être précisées. Il n'existe pas à ce jour d'étude randomisée sur ce sujet pour rationaliser les recommandations.

En France, les premières recommandations d'experts sur les indications de l'assistance circulatoire dans l'AC réfractaire ont été rédigées de 2008 <sup>23</sup>. Selon celles-ci,

les indications d'assistance circulatoire dans l'AC réfractaires doivent être évaluées en fonction d'un certain nombre de paramètres tels que la durée de no-flow, le rythme cardiaque initial (choquable ou non), l'EtCO<sub>2</sub> durant la RCP, et la durée de low flow estimée. Lors du congrès du Comité Français de Réanimation Cardio-pulmonaire en 2015, un nouvel algorithme de prise en charge de l'AC réfractaire a été proposé (Figure 17)<sup>124</sup>.



**Figure 17 : Proposition d'algorithme d'aide à la décision pour l'indication de l'Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation au cours d'un arrêt cardiaque réfractaire, selon le Comité Français de Réanimation Cardio-pulmonaire**

AC, arrêt cardiaque ; DAE, défibrillateur automatique externe ; AESP, activité électrique sans pouls ; ECPR, extracorporeal cardiopulmonary circulation ; FV, fibrillation ventriculaire ; RCP, réanimation cardiopulmonaire ; TV, tachycardie ventriculaire.

Cet algorithme prend en compte les résultats préliminaires d'un registre français qui montre l'absence systématique de survie avec bonne récupération neurologique des patients présentant une asystolie sans aucun signe de vie. Au-delà de la durée du no-flow et du rythme initial, la décision d'implantation repose avant tout sur la persistance de signes de vie pendant la RCP <sup>156</sup>. Ce critère semble être un facteur pronostic majeur puisqu'il est le reflet d'une RCP de bonne qualité. La présence de « Gasp » pendant la RCP est en effet bien connue pour être associée à une amélioration de la survie <sup>157</sup>. Dans l'étude rétrospective de Bobrow et al., sur 418 patients ayant reçu une RCP par des témoins, le taux de survie était de 39% chez les patients présentant des gasps, par rapport à 9% chez ceux ne présentant pas de gasps <sup>157</sup>. La présence d'un rythme choquable n'est donc plus un critère d'inclusion strict selon ces recommandations puisque l'ECPR présente aussi un intérêt dans la prise en charge de l'AC « non choquable » lié embolie pulmonaire massive <sup>158</sup>.

Au-delà de la définition des patients éligibles à l'ECPR, l'autre enjeu est la mise en place d'un circuit de soin permettant sa mise en place rapide afin d'augmenter les chances de survie. C'est dans ce contexte que la définition de l'arrêt cardiaque réfractaire est actuellement en train d'évoluer. Comme nous l'avons vu précédemment, le seuil pour envisager la mise en place d'une ECPR devrait probablement se situer aux alentours de 20 minutes de RCP, avec un objectif de low-flow maximum inférieur à 100 minutes, idéalement 60 minutes. L'objectif est de limiter le plus possible la période de low-flow qui s'interrompt lors de la mise en pompe de l'ECPR. Son implantation peut être envisagée en milieu intra-hospitalier selon une approche « scoop and run » ou en milieu pré-hospitalier. En effet, dans les situations d'extraction difficile, grâce à la miniaturisation des machines, il est maintenant possible d'envisager la mise sous

assistance circulatoire sur les lieux de l'arrêt cardiaque par des urgentistes formés <sup>129</sup>. Cette pratique est actuellement en cours d'évaluation par une étude randomisée internationale menée par le SAMU de Paris, comparant la pose intra-hospitalière par rapport à une pose extrahospitalière de l'ECPR lors d'AC réfractaire (Clinical Trial NCT02527031). Quelque soit le lieu d'implantation de l'ECPR, la RCP doit se poursuivre de façon optimale dans l'attente de la mise en route de la pompe. C'est dans ce contexte que l'utilisation du MCE automatisé peut être utile, tant pendant le transport éventuel que pendant la pose de l'ECPR, afin de ne pas gêner l'opérateur. Le MCE est alors réalisé en continu en association à la ventilation mécanique. Dans certains protocoles, comme celui du SAMU <sup>156</sup>, l'administration d'adrénaline est limitée à la dose maximale de 5 mg du fait de l'effet délétère sur la survie et le pronostic neurologique des doses supérieures d'adrénaline <sup>71</sup>. Les filières de soins doivent ensuite être adaptées afin d'optimiser la prise en charge de ces malades. C'est par exemple le cas dans les hôpitaux parisiens, où les malades bénéficient systématiquement d'une coronarographie en urgence avant d'être admis dans un service de réanimation, ou à Minneapolis où les malades bénéficient de la mise en place de l'ECPR directement en salle de coronarographie <sup>156,159,160</sup>. Cependant, comme nous le verrons plus loin, cette approche repose sur les données de l'AC réanimé mais il n'existe pas de données scientifiques sous-jacentes dans ce contexte précis.

#### ***D. Conclusion***

La VLT est une approche qui, par sa rapidité d'instauration de l'hypothermie pourrait améliorer le pronostic des malades souffrant d'un syndrome post-AC sévère. Par ailleurs, l'ECPR est une approche thérapeutique aujourd'hui acceptée dans la prise en charge de l'AC réfractaire, pour laquelle beaucoup d'études restent nécessaires.

Nos travaux se sont donc concentrés sur ces deux approches de prise en charge des AC « sévères », dans des modèles calqués sur les situations cliniques en question. Dans un premier temps, nous avons évalué la possibilité d'induire une VLT chez le gros animal, avec différentes applications possibles (post-RACS, ou protection d'organe en vue d'un prélèvement). Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés au sujet de la revascularisation coronaire d'un AC réfractaire nécessitant la mise sous ECPR. Ainsi, nous allons exposer la méthode et les résultats de ces études dans la suite de cette thèse.

# **ETUDE EXPERIMENTALE**

## **I. Objectif des travaux expérimentaux**

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, les innovations thérapeutiques actuelles dans la prise en charge de l'AC sont rares, surtout en ce qui concerne les AC prolongés et réfractaires. En effet, l'AC est un syndrome regroupant des affections différentes avec plusieurs niveaux de gravité. A titre d'exemple, le patient présentant un AC choquable défibrillé avec succès dans les premières minutes de RCP présente une affection très différente du patient en AC ne reprenant une activité cardiaque spontanée qu'après plusieurs dizaines de minutes de réanimation. Cela se comprend partiellement par l'existence des 3 phases théoriques de l'AC par fibrillation ventriculaire, *i.e.*, les phases électrique, circulatoire et métabolique.

Par ailleurs, les différentes étiologies possibles font qu'un AC est très différent en fonction que la cause soit une occlusion coronaire, une pathologie rythmique d'origine non ischémique, une embolie pulmonaire ou encore un trouble ionique. Les conséquences seront ainsi très dépendantes des terrains sur lesquels surviennent l'AC, par exemple chez des patients d'âge différents avec ou non des antécédents cardiovasculaires ou respiratoires. Certains processus sont communs à toutes les situations, mais leur intensité et leurs conséquences sur les différents organes sont très variables. A l'heure des thérapies ciblées et de la médecine individualisée, on imagine difficilement qu'une prise en charge unique et standardisée puisse permettre de traiter efficacement tous les AC.

Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse était d'évaluer deux nouvelles stratégies thérapeutiques expérimentales destinées à prévenir les conséquences d'un AC prolongé ou réfractaire.

Dans le premier travail, nous nous sommes intéressés à l'hypothermie induite par ventilation liquidienne totale (VLT). En effet, l'hypothermie thérapeutique à 32-34°C ou à minima, le contrôle ciblé de la température à 36°C, font partie des traitements recommandés dans la prévention du syndrome post-AC. Dans ce contexte, le laboratoire dans lequel j'ai conduit mes travaux évalue la capacité de refroidissement de la VLT et ses bénéfices cardio- et neuroprotecteurs depuis plusieurs années, dans des modèles animaux de taille intermédiaire (lapins) <sup>136,143,145</sup>. Durant ma thèse, notre objectif a été d'étudier cette capacité de refroidissement chez le gros animal. Nous avons d'abord souhaité montrer que la VLT pouvait induire une réduction très rapide de la température corporelle à cœur battant dans les conditions physiologiques. Ensuite, nous avons évalué la faisabilité de cette VLT au cours d'une RCP prolongé et d'un MCE. Nous avons utilisé un modèle d'AC par fibrillation ventriculaire, considérée comme réfractaire après 30 minutes de RCP conventionnelle avec MCE automatisé. L'objectif était d'étudier les vitesses de refroidissement et la tolérance de la VLT au cours de la RCP. Cela pourrait ouvrir la voie à l'utilisation de la VLT dans un contexte s'apparentant à l'hypothermie « intra-AC », dont les bénéfices sont bien connus expérimentalement <sup>106,134</sup>.

Dans un second travail, nous nous sommes intéressés à la prise en charge de l'AC réfractaire par ECPR. La mise en place d'une ECPR fait en effet l'objet d'une utilisation croissante selon les recommandations internationales mais les modalités de la prise en charge restent à préciser. Notre objectif était d'évaluer l'intérêt d'une revascularisation coronaire rapide dans le cas d'un AC réfractaire d'origine ischémique pris en charge par ECPR. Pour ce faire, nous avons mis au point un modèle d'AC ischémique réfractaire chez le porc et comparé l'effet d'une revascularisation coronaire précoce à celui d'une revascularisation plus tardive.

## **MATERIEL ET METHODES**

## **II. Matériel et méthodes**

### **A. Conditions générales**

Les travaux expérimentaux exposés dans cette thèse ont été conduits au sein de l'équipe 3 de l'unité Inserm U955 (Institut Mondor de Recherche Biomédicale) à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA) et l'Université Paris-Est Créteil (UPEC).

#### **1. Aspects réglementaires**

Tous les protocoles réalisés dans cette thèse ont été conduits après approbation par le comité d'éthique local sur l'utilisation des animaux à des fins scientifiques (ComEth AnSES/ENVA/UPEC 14/02/12-5 et 14/04/15-6) et dans le respect de la législation française relative à l'expérimentation animale.

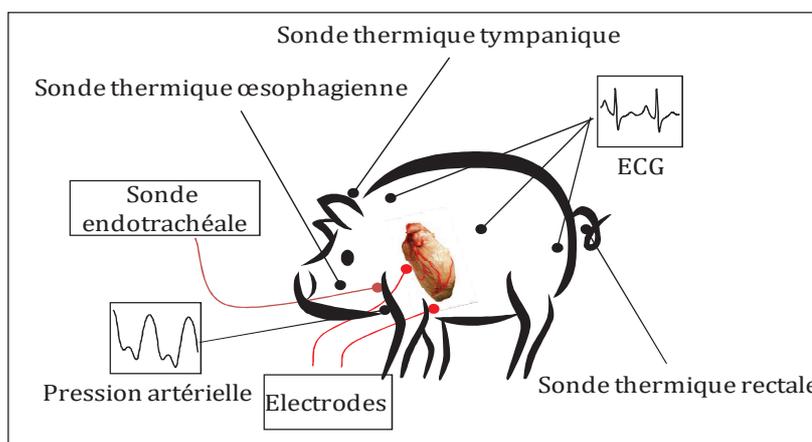
#### **2. Animaux**

L'ensemble des travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés sur des porcs femelles domestiques âgées de 3 mois et pesant entre 25 et 35 kg (Elevage Lebeau, 78950 Gambais, France). Une période d'adaptation minimale de 5 jours a été respectée entre l'arrivée des animaux et leur mise en expérience.

#### **3. Protocole anesthésique et instrumentation chirurgicale**

Le protocole d'anesthésie était commun à tous les travaux. Les animaux ont été anesthésiés par un mélange de kétamine (20 mg/kg i.m.), d'acépromazine (0,4 mg/kg i.m.) et de pentobarbital (10 mg/kg i.v.). Après intubation oro-trachéale, une ventilation mécanique a été débutée à l'aide d'un respirateur contrôlé en volume (Alpha-Vet, Minerve®, Esternay, France ;  $\approx 10$  ml/kg/cycle, 15 à 18 cycles/minutes,  $FiO_2=30\%$ ). L'anesthésie a été entretenue par l'administration de pentobarbital à la dose de 8-10

mg/kg/h (i.v.). Les porcs ont ensuite été placés en décubitus dorsal. En condition d'asepsie, des cathéters centraux carotidien et jugulaire ont été implantés pour permettre un suivi invasif de la pression artérielle et veineuse, le recueil de prélèvements biologiques et l'administration i.v. de médicaments. Selon le protocole expérimental, une bague de débit carotidien (PS-Series Probes, Transonic, NY, USA) pouvait également être placée autour de l'artère carotide controlatérale. Après thoracotomie latérale gauche, un ballonnet gonflable était aussi mis en place autour de l'artère coronaire interventriculaire antérieure proximale dans certaines expériences. Dans ce cas, le ballonnet était laissé dégonflé avant le début du protocole et le thorax était ensuite refermé plan par plan et le pneumothorax évacué. Des sondes thermiques étaient aussi mises en place afin de surveiller la température dans différents sites de mesure (rectal, oesophagien, tympanique), en fonction du protocole (Figure 18).



**Figure 18 : Représentation schématique de l'instrumentation chirurgicale**

*ECG, électrocardiogramme.*

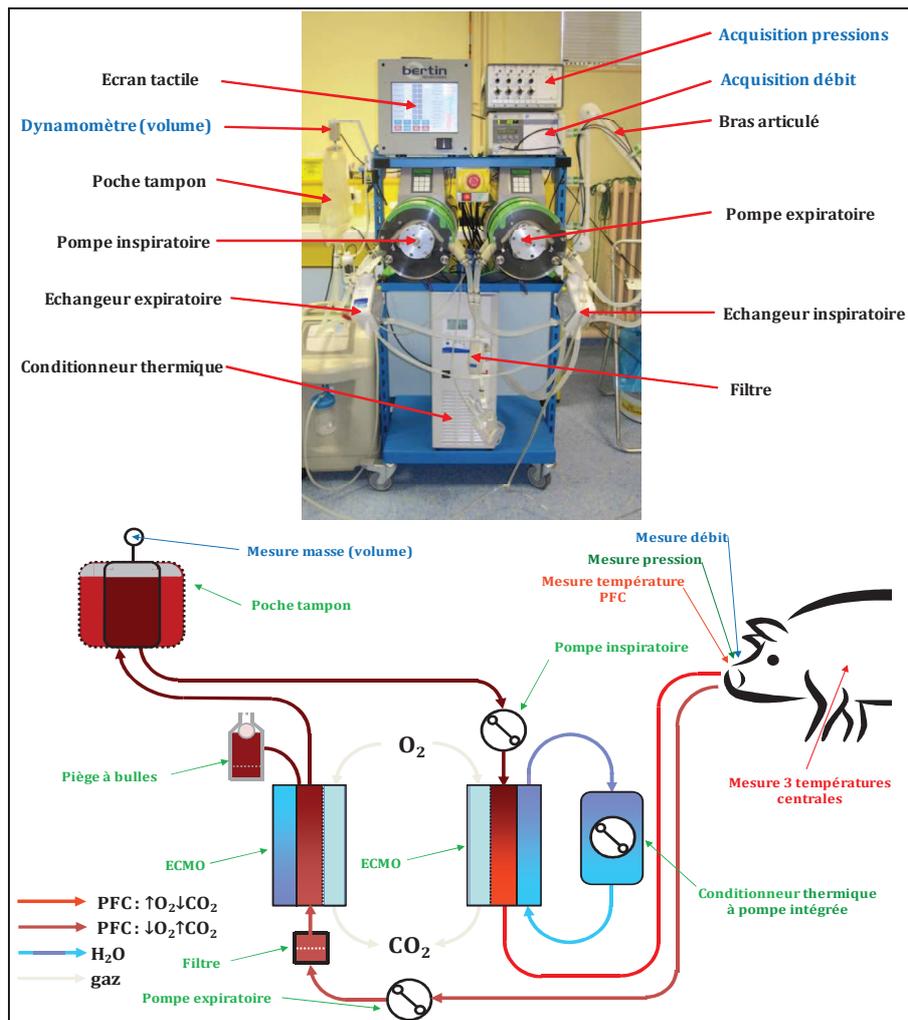
#### **4. Protocole général d'induction de l'AC et de RCP**

Après instrumentation et stabilisation hémodynamique, les animaux ont été paralysés par administration de vécuronium (0,4 mg/kg i.v.). Deux électrodes sous-cutanées ont été implantées sur la cage thoracique en regard des ventricules. La fibrillation ventriculaire a été induite par passage d'un courant alternatif (30 V/300 mA) pendant une durée de 3 secondes. Le caractère permanent de la fibrillation ventriculaire a été confirmé par la surveillance continue de l'ECG et la survenue d'une chute brutale de la pression artérielle moyenne (PAM). La sonde endotrachéale était alors déconnectée du respirateur jusqu'au début de la RCP, en fonction du protocole expérimental. Dans certaines expériences, l'induction de la fibrillation ventriculaire était réalisée après l'occlusion du ballonnet pneumatique péri-coronaire lorsqu'il était implanté. La suite du protocole dépendait également de l'étude concernée. Dans tous les cas, la RCP était entreprise par un dispositif médical permettant des compressions thoraciques reproductibles à la fréquence de 100 cycles par minutes (Thumper®, Michigan Instruments, MI, USA; dépression thoracique de 8-12 cm), avec une ventilation simultanée à débit continu (400-500 ml en fonction du poids de l'animal, 9 cycles/minutes) et une FiO<sub>2</sub> de 100%. Cette technique a permis d'obtenir un massage cardiaque efficace sur le plan hémodynamique sans entraîner de traumatisme thoracique ou pariétal susceptible de compromettre la survie ultérieure de l'animal.

#### ***B. Méthode de ventilation liquidienne totale***

Dans notre première étude expérimentale, nous avons évalué l'effet de la VLT dans différentes conditions, comme nous le verrons plus loin. Nous avons utilisé pour ce protocole un prototype de ventilateur liquidien total, développé dans le cadre d'une collaboration industrielle (projet ABYSS avec l'entreprise Bertin®, financé par l'Agence

Nationale pour la Recherche). Comme l'illustre la Figure 19, celui-ci s'appuie sur 2 pompes péristaltiques synchronisées. L'oxygénation des PFC était effectuée à l'aide d'une membrane d'échange similaire à celle présente sur les dispositifs d'assistance circulatoire. Le refroidissement des PFC était assuré par un dispositif réfrigérant. Ce prototype permettait une ventilation contrôlée en volume de PFC.



**Figure 19 : Photographie et schéma du prototype du ventilateur liquidien total**  
 ECMO, extracorporeal membrane oxygenation ; PFC, perfluorocarbone ;  $CO_2$ , pression partielle en dioxyde de carbone ;  $O_2$ , pression partielle en oxygène ;  $H_2O$ , eau circulant dans le conditionneur thermique

Après déconnexion du ventilateur conventionnel, le ventilateur liquidien était connecté à la sonde d'intubation. La mise en place de la VLT était initiée par une phase de remplissage des poumons. La ventilation était ensuite débutée avec les paramètres réglables suivants :

- Volume courant = 13 à 15 ml/kg
- Fréquence respiratoire = 5 cycles/minutes
- Volume résiduel en fin d'expiration = 15 ml/kg
- Durées inspiratoire et expiratoire = respectivement 4 et 8 secondes (I/E = 30%).

Les débits d'instillation et de ré-aspiration des PFC étaient évalués à l'aide d'un débitmètre ultrasonique et d'un peson permettant de connaître la masse de PFC dans le réservoir. A la fin du protocole, lorsque la température cible était atteinte, une procédure de sevrage permettait la réaspiration active des PFC grâce à une aspiration forcée (-60mmHg).

Le PFC utilisé était le perfluorooctane (F2 Chemical Ltd., Manchester, UK). Il a été sélectionné parmi d'autres PFC pour sa faible viscosité, sa moindre tension de surface et sa bonne capacité de concentration de l'oxygène. La température du PFC était initialement fixée à 15°C et progressivement ajustée tout au long de la ventilation liquidienne afin de réduire rapidement la température corporelle, tout en évitant de descendre au dessous de la température souhaitée.

### ***C. Méthode d'Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation***

Après instrumentation générale, les animaux étaient placés en décubitus dorsal en vue de la préparation de l'ECPR. Une incision était réalisée au niveau du pli inguinal droit : les vaisseaux fémoraux étaient localisés après dissection des tissus mous. Les canules artérielle et veineuse étaient ensuite insérées par la méthode de Seldinger <sup>161</sup>. Juste avant le début du protocole, les canules étaient connectées à la pompe (Maquet Cardiohelp®, Rastatt) préalablement et au circuit débullé à l'aide d'une solution de NaCl 0,9% (Figure 20). Le débit d'ECPR était progressivement augmenté jusqu'au débit maximal toléré. Après la RACS, le débit d'ECPR était diminué dans la mesure du possible. En fin de protocole, une tentative de sevrage de l'ECPR était réalisée par clampage du circuit. Les animaux étaient ensuite euthanasiés et le cœur était immédiatement prélevé en vue de l'analyse histologique.



**Figure 20 : Dispositif miniaturisé Maquet Cardiohelp® utilisé en cas d'Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation**

#### ***D. Paramètres généraux analysés***

Les pressions artérielle et veineuse systémiques ont été mesurées à partir des cathéters introduits dans l'artère carotide et dans la veine jugulaire, après connexion à un capteur de pression « hydraulique » (Statham P23ID, Statham Instruments, Oxnard, CA, Etats-Unis). La PAM a été calculée à partir des pressions artérielles systolique et diastolique (respectivement PAS et PAD) selon la formule suivante :  $PAM = PAD + 1/3 (PAS - PAD)$ . En fonction du protocole expérimental, le débit carotidien moyen pouvait également être mesuré. L'ECG des animaux a été recueilli tout au long du protocole grâce à des électrodes cutanées reliées à un amplificateur (Hugo Sachs Elektronik, Harvard Apparatus). La fréquence cardiaque a été intégrée à partir du signal ECG. Les signaux électrocardiographiques et hémodynamiques ont été visualisés, enregistrés et analysés à l'aide du logiciel d'acquisition et de traitement du signal HEM v3.5 (Notocord Systems®, Croissy-sur-Seine, France). Les paramètres hémodynamiques et les différentes températures étaient enregistrés tout au long du protocole. La concentration maximale expirée en CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) et la saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) étaient également évaluées. Différents paramètres biochimiques ont aussi été évalués à partir des prélèvements sanguins artériels tels que la gazométrie artérielle et les concentrations en lactate et créatinine (système Epoc blood analysis, Epocal, Inc. ®, Ottawa, Canada). Les concentrations sanguines en Alanine amino transférase (ALAT) et en Protéine S 100<sup>162,163</sup> ont aussi été évaluées en fonction du protocole.

## ***E. Evaluation de la taille d'infarctus***

En plus des paramètres hémodynamiques et biologiques décrits précédemment, des paramètres morphologiques étaient également évalués pour certaines expériences. Immédiatement après l'euthanasie, les cœurs étaient excisés en vue de l'évaluation des tailles de l'aire à risque et de la zone infarctée. Après ligature de l'artère coronaire au site d'implantation du ballonnet, une solution de bleu Evans (2%) était perfusée de façon rétrograde dans l'aorte. Le myocarde était ainsi coloré en bleu à l'exception de la zone rendue préalablement ischémique et dénommée « aire à risque ». Le ventricule gauche a ensuite été isolé et coupé en tranches d'environ 1 cm. Ces coupes ont été pesées puis incubées dans du chlorure de triphényltétrazolium (TTC) à 1% (15 minutes, 37°C). Ce réactif a la propriété de colorer le myocarde non infarcté en rouge et de faire apparaître macroscopiquement les zones infarctées en blanc. Après fixation dans du formol (10%) pendant 24 heures, chaque coupe a été photographiée à l'aide d'un appareil à photographie numérique pour une évaluation morphologique de l'aire à risque de l'infarctus. Sur ces coupes, la zone non ischémisée est apparue en bleu, contrairement à l'aire à risque. Dans cette aire à risque, le territoire infarcté était coloré en blanc et la zone viable en rouge. Une analyse planimétrique informatisée (Image J v1.34, Boston, MA, Etats-Unis) a permis de calculer les tailles d'aire à risque et d'infarctus (exprimées respectivement en pourcentage du poids du ventricule gauche et de l'aire à risque).

## **F. Analyses statistiques**

Les données ont été exprimées en moyenne  $\pm$  SEM (*standard error of the mean*). Dans la première étude expérimentale, qui a évalué l'efficacité de la VLT, les températures, paramètres hémodynamiques et biochimiques ont été comparés entre les différentes conditions expérimentales et l'état de base par une analyse de variance à 2 facteurs pour mesures répétées, éventuellement suivie d'un test PLSD de Fisher.

Dans la seconde étude, chez des porcs soumis à une occlusion coronaire et un AC avant ECPR, le protocole d'AC réfractaire, le taux de défibrillation et la survenue de la RACS étaient comparés en fonction du temps par une analyse du log-rank. Les paramètres hémodynamiques ont été comparés entre les groupes par une analyse de variance pour mesures répétées. Des analyses distinctes ont été réalisées, avant et après randomisation. La première analyse a comparé les valeurs mesurées au temps initial, après 10 minutes de RCP et après 10 minutes d'ECPR. La deuxième analyse a comparé les valeurs après randomisation et défibrillation efficace. Les paramètres biochimiques ont été comparés à l'aide d'un test de Mann-Whitney au temps initial puis après 60 et 240 minutes d'ECPR. Les poids et taille d'infarctus ont été comparés à l'aide d'un test T de Student.

# **RESULTATS**

# 1<sup>ère</sup> Etude

## TOTAL LIQUID VENTILATION OFFERS ULTRA-FAST AND WHOLE-BODY COOLING IN LARGE ANIMALS IN PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND DURING CARDIAC ARREST.

**Alice Hutin**, Fanny Lidouren, Matthias Kohlhauera, Luc Lotteau, Aurélien Seemann,  
Nicolas Mongardon, Bertrand Renaud, Daniel Isabey, Pierre Carli, Benoit Vivien,  
Jean-Damien Ricard, Thierry Hauet, Richard E. Kerber, Alain Berdeaux, Bijan Ghaleh,  
Renaud Tissier.

Publié dans **Resuscitation**

### **III. Résultats**

#### ***A. Effets de la ventilation liquidienne totale chez le gros animal en conditions physiologiques et pendant l'arrêt cardiaque***

Ce travail a fait l'objet de la publication suivante <sup>164</sup> :

#### ***Total liquid ventilation offers ultra-fast and whole-body cooling in large animals in physiological conditions and during cardiac arrest.***

Alice Hutin, Fanny Lidouren, Matthias Kohlhauera, Luc Lotteau, Aurélien Seemann, Nicolas Mongardon, Bertrand Renaud, Daniel Isabey, Pierre Carli, Benoit Vivien, Jean-Damien Ricard, Thierry Hauet, Richard E. Kerber, Alain Berdeaux, Bijan Ghaleh, Renaud Tissier.

Resuscitation. 2015 ; Volume 93: pages 69–73.

#### **1. Objectif global**

Comme nous l'avons décrit précédemment, il y a plusieurs degrés de sévérité de l'AC. En effet, au-delà de la cause et du terrain sur lequel survient l'AC, la rapidité avec laquelle la RACS est obtenue conditionne la sévérité des lésions d'ischémie-reperfusion et donc le pronostic. L'hypothermie thérapeutique est l'un des traitements envisageables afin de lutter contre ces désordres ischémiques mais son moment d'instauration, et sa rapidité d'induction sont probablement critiques et toujours débattus. Expérimentalement, l'instauration lente et tardive de l'hypothermie ne semble pas avoir de bénéfice alors qu'une instauration précoce et rapide améliore considérablement le pronostic neurologique <sup>136</sup>. Cette observation est pour l'instant difficile à confirmer chez

l'homme compte tenu du manque de stratégie d'induction suffisamment rapide de l'hypothermie.

Dans ce contexte, la VLT est une stratégie susceptible d'induire une hypothermie thérapeutique en seulement quelques minutes. Cela a été bien montré chez le petit animal <sup>136</sup> avec une amélioration secondaire de la survie après un AC ainsi que des effets neuro et cardioprotecteurs. Dans la présente étude, notre objectif était d'évaluer l'effet de la VLT chez le gros animal afin de confirmer sa capacité d'induction d'une hypothermie ultra-rapide indépendamment du poids corporel. Pour ce faire, nous avons étudié l'effet de la VLT en conditions physiologiques, à cœur battant, puis au cours d'un AC prolongé pendant la RCP. Cela permettait d'évaluer la capacité de refroidissement en mimant deux conditions cliniques différentes : le patient réanimé à cœur battant et le patient en AC, en simulant respectivement de l'hypothermie thérapeutique post-AC et intra-AC.

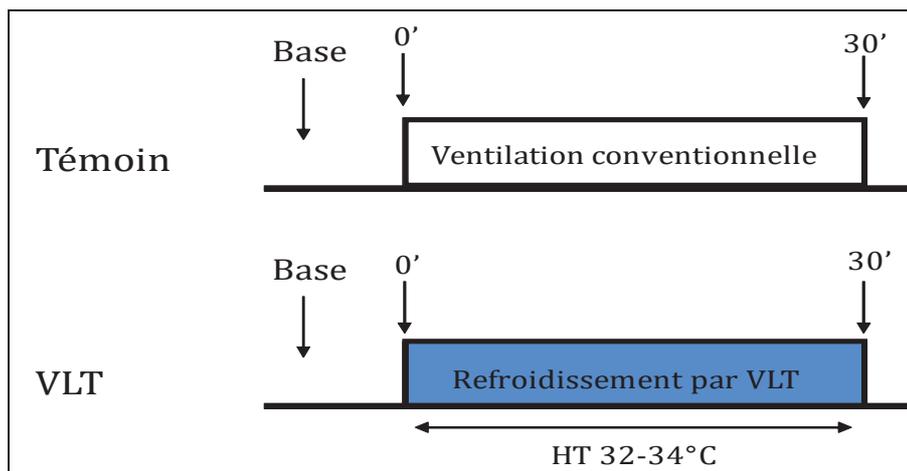
## **2. Protocoles expérimentaux**

### **a) Etude de la ventilation liquidienne en conditions physiologiques à cœur battant**

L'objectif de cette première étude était d'évaluer les vitesses de refroidissement obtenues avec la VLT hypothermisante et sa tolérance hémodynamique à cœur battant chez le gros animal.

Comme décrit précédemment, les animaux ont été anesthésiés et instrumentés. Après une période de stabilisation, ils étaient répartis en 2 groupes soumis aléatoirement à 30 minutes de ventilation conventionnelle (groupe témoin) ou à 30 minutes de ventilation liquidienne totale hypothermisante (groupe VLT) selon la

procédure décrite plus haut (Figure 21). Les animaux du groupe témoin étaient maintenus en état de normothermie (38°C) par tapis chauffant régulé tout au long du protocole. Dans les deux groupes, les animaux étaient euthanasiés à la fin du protocole. Les températures étaient mesurées en continu au niveau oesophagien, tympanique, et rectal.



**Figure 21 : Protocole expérimental de ventilation liquidienne à cœur battant**

*VLT, ventilation liquidienne totale ; HT, hypothermie.*

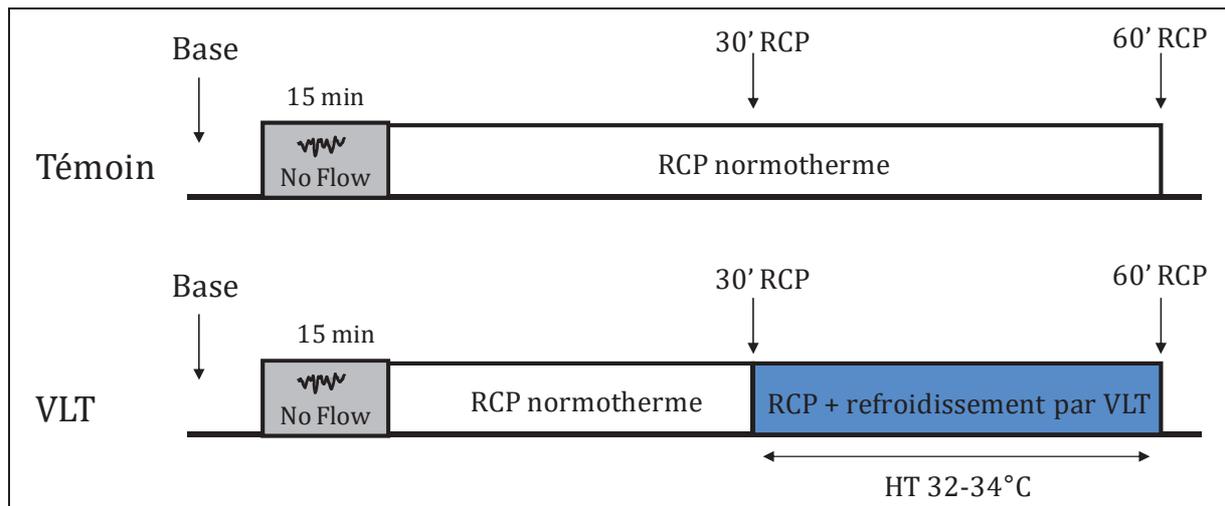
### **b) Etude de ventilation liquidienne totale « per-réanimation cardiopulmonaire »**

Dans le passé, plusieurs études avaient déjà montré la faisabilité de la VLT intra-AC chez le gros animal. Cependant, cette procédure se faisait uniquement au cours de la fibrillation ventriculaire sans MCE ni ventilation <sup>106,134</sup>. Staffey et al. ont ainsi retrouvé une amélioration des chances de RACS après retour à une ventilation gazeuse et début de la RCP <sup>134</sup>. Cette situation est toutefois difficile à comparer à la scène clinique puisqu'il ne semble pas possible de retarder le début de la RCP pour une procédure comme la VLT. Nous avons donc souhaité mimer une situation plus proche de la situation clinique dans la présente étude.

Plus précisément, notre but de cette étape était de montrer la faisabilité de la VLT lors d'un MCE prolongé chez des porcs soumis à un AC par fibrillation ventriculaire. Nous avons évalué les paramètres hémodynamiques tout en mesurant les vitesses de refroidissement.

Après anesthésie, intubation et instrumentation chirurgicale, les animaux étaient soumis à un AC par fibrillation ventriculaire. L'AC était maintenu sans aucun traitement (no-flow) pendant 15 minutes. La RCP était ensuite initiée selon les modalités décrites précédemment. Aucune tentative de défibrillation n'était effectuée pendant la RCP puisque l'objectif était d'évaluer l'effet de la VLT pendant la RCP et non après la RACS.

Comme l'illustre la Figure 22, près 30 minutes de RCP « conventionnelle », les animaux étaient aléatoirement répartis pour recevoir 30 minutes supplémentaires de RCP conventionnelle (groupe Témoin) ou 30 minutes de RCP automatisée associée à une VLT (groupe VLT). Dans le groupe Témoin, la RCP était poursuivie à l'identique pendant 30 minutes. La température corporelle ne faisait l'objet d'aucun traitement spécifique. Dans le groupe VLT, le MCE était poursuivi à l'identique mais la ventilation conventionnelle était remplacée par la VLT selon les modalités décrites plus haut. Comme dans le protocole précédent, les températures étaient mesurées en continu au niveau oesophagien, tympanique et rectal. Une sonde thermique supplémentaire était placée chirurgicalement au niveau abdominal afin d'évaluer la température viscérale.



**Figure 22 : Protocole expérimental d'arrêt cardiaque avec une réanimation cardiopulmonaire prolongée.**

*RCP, réanimation cardio-pulmonaire ; VLT, ventilation liquidienne totale ; HT, hypothermie.*

### 3. Résultats

#### a) Refroidissement par ventilation liquidienne totale à cœur battant

Sept animaux ont été inclus dans chacun des groupes Témoin et VLT. Leurs poids étaient similaires (respectivement  $24,6 \pm 0,9$  vs  $24,3 \pm 1,7$  kg), tout comme les paramètres hémodynamiques et biochimiques de base, comme le montre le Tableau 2.

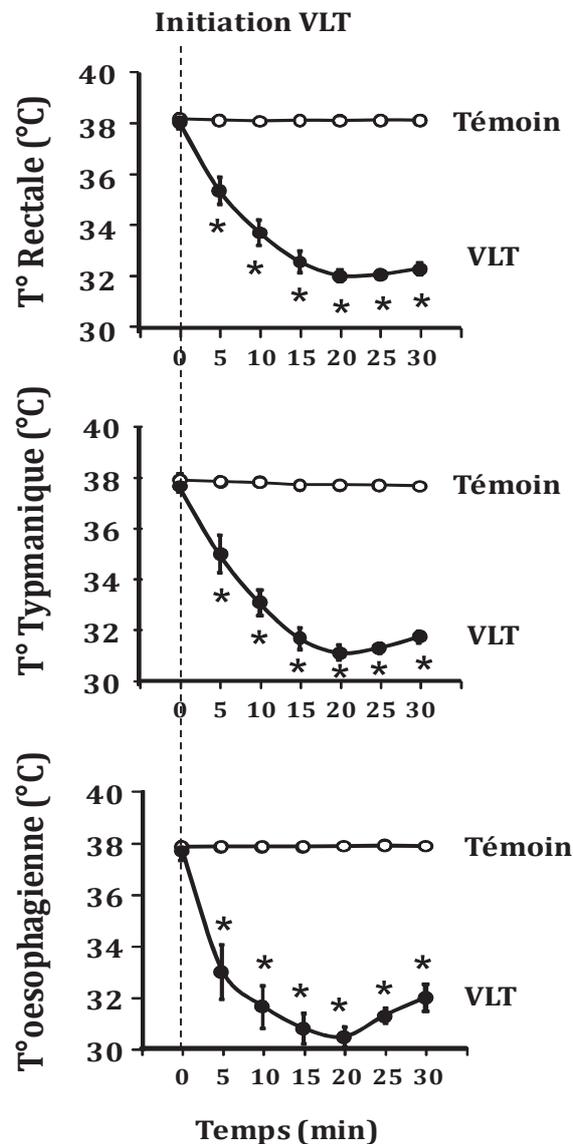
A la fin des 30 minutes de VLT, la fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne était par ailleurs légèrement mais non significativement plus basse dans le groupe VLT par rapport au groupe Témoin. Les pressions partielles artérielles en  $O_2$  et  $CO_2$  étaient également légèrement modifiées au cours de la VLT, ainsi que le pH sanguin avec l'apparition d'une acidose respiratoire (pH =  $7,34 \pm 0,01$  vs  $7,42 \pm 0,02$  respectivement, dans les groupes VLT et Témoin).

	Etat de base	t=30 minutes ( $\pm$ VLT)
<b>Nombre d'animaux</b>		
Témoin	7	7
VLT	7	7
<b>Pression artérielle moyenne (mmHg)</b>		
Témoin	86 $\pm$ 5	83 $\pm$ 6
VLT	94 $\pm$ 8	74 $\pm$ 8
<b>Fréquence cardiaque (battements/min)</b>		
Témoin	133 $\pm$ 10	127 $\pm$ 12
VLT	145 $\pm$ 12	104 $\pm$ 7
<b>pH sanguin artériel</b>		
Témoin	7,43 $\pm$ 0,02	7,42 $\pm$ 0,02
VLT	7,41 $\pm$ 0,02	7,34 $\pm$ 0,01*
<b>pO<sub>2</sub> sanguine artérielle (mmHg)</b>		
Témoin	125 $\pm$ 6	124 $\pm$ 4
VLT	132 $\pm$ 2	248 $\pm$ 23*
<b>pCO<sub>2</sub> sanguine artérielle (mmHg)</b>		
Témoin	43 $\pm$ 2	45 $\pm$ 1
VLT	48 $\pm$ 3	52 $\pm$ 3*
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sanguin artériels (mmol/l)</b>		
Témoin	29 $\pm$ 1	30 $\pm$ 1
VLT	30 $\pm$ 1	31 $\pm$ 1
<b>Lactates sanguins artériels (mmol/l)</b>		
Témoin	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1
VLT	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1

**Tableau 2 : Paramètres hémodynamiques et biochimiques des animaux soumis à une ventilation conventionnelle (groupe Témoin) ou une ventilation liquidienne totale en conditions physiologiques (groupe VLT).**

*\*; p<0.05 vs Témoin.*

Les températures mesurées dans les différents sites de mesures sont illustrées sur la Figure 23. Dans le groupe VLT, la température œsophagienne était la première à chuter sous la température seuil de 34°C en moins de 5 minutes. Au niveau rectal et tympanique, 10 minutes étaient nécessaires pour obtenir cette cible thermique. Après 15 minutes, les températures atteignaient respectivement 32,7±0,4°C, 31,7±0,4°C et 30,8±0,6°C au niveau rectal, tympanique, et œsophagien.



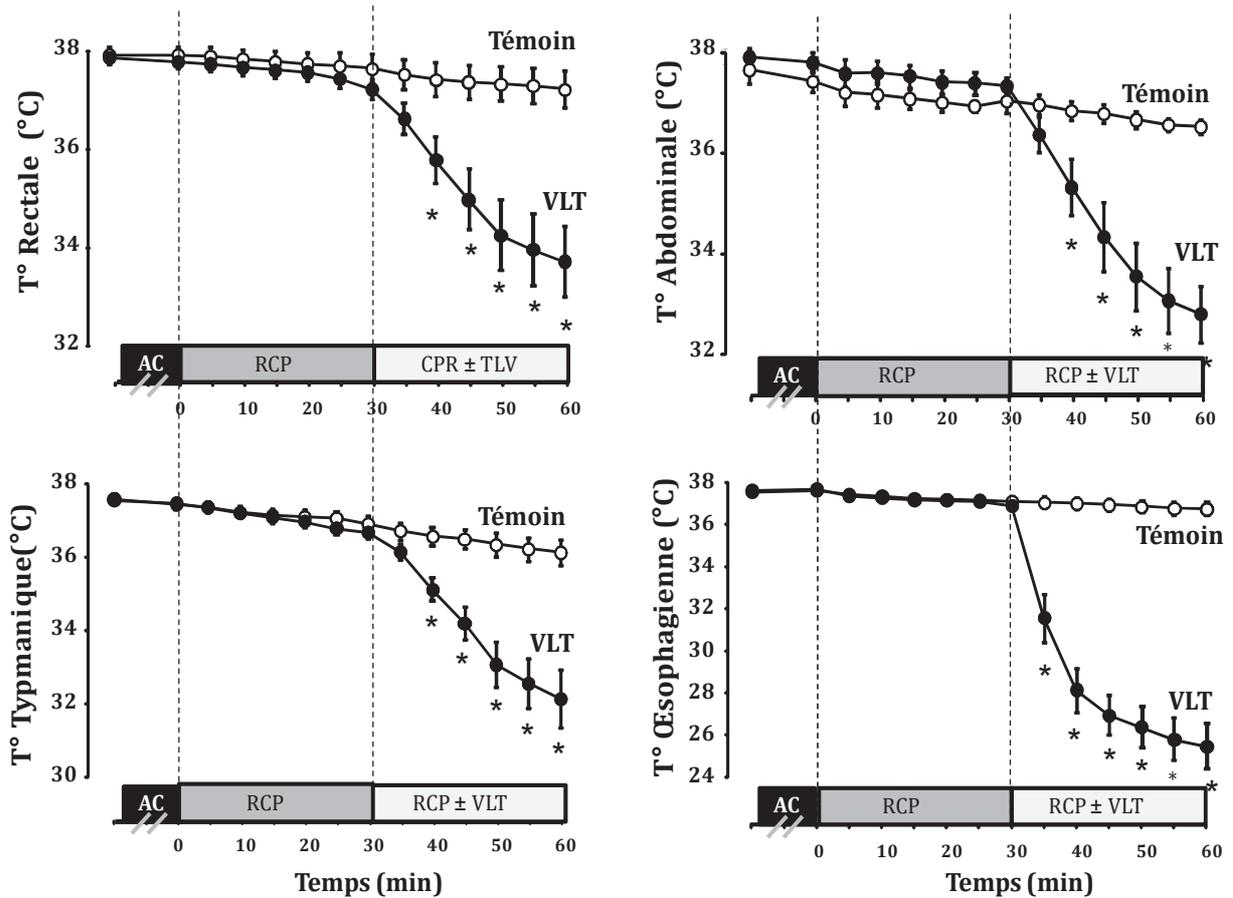
**Figure 23 : Evolution des températures au cours du protocole**

*T°, température ; VLT, ventilation liquidienne totale*

## **b) Refroidissement par ventilation liquidienne totale « per réanimation cardiopulmonaire »**

Dix animaux ont été respectivement répartis dans chacun des groupes Témoin et VLT. Leurs poids n'étaient pas différents entre les groupes (respectivement  $24,8 \pm 1,0$  vs  $24,2 \pm 1,6$  kg), tout comme les paramètres hémodynamiques et biochimiques de base (Tableau 3).

Les températures mesurées dans les différents sites sont illustrées par la Figure 24. Celles-ci n'étaient pas différentes entre les groupes pendant les 30 premières minutes de RCP au cours desquelles les 2 groupes étaient soumis à la même procédure (RCP conventionnelle). Une diminution lente et passive de la température était observée dans les 2 groupes. Passé ce délai, la diminution passive de la température s'est poursuivie dans le groupe Témoin alors qu'une réduction très rapide a été observée dans le groupe VLT. La température cible de  $34^{\circ}\text{C}$  était atteinte en respectivement 5 minutes dans l'œsophage et 30 minutes dans le rectum. Le refroidissement spontané dans le groupe Témoin n'aboutissait pas à une température inférieure à  $37^{\circ}\text{C}$  au niveau rectal.



**Figure 24 : Evolution des températures (T°) au cours du protocole**

*RCP, réanimation cardiopulmonaire ; VLT, ventilation liquidienne totale.*

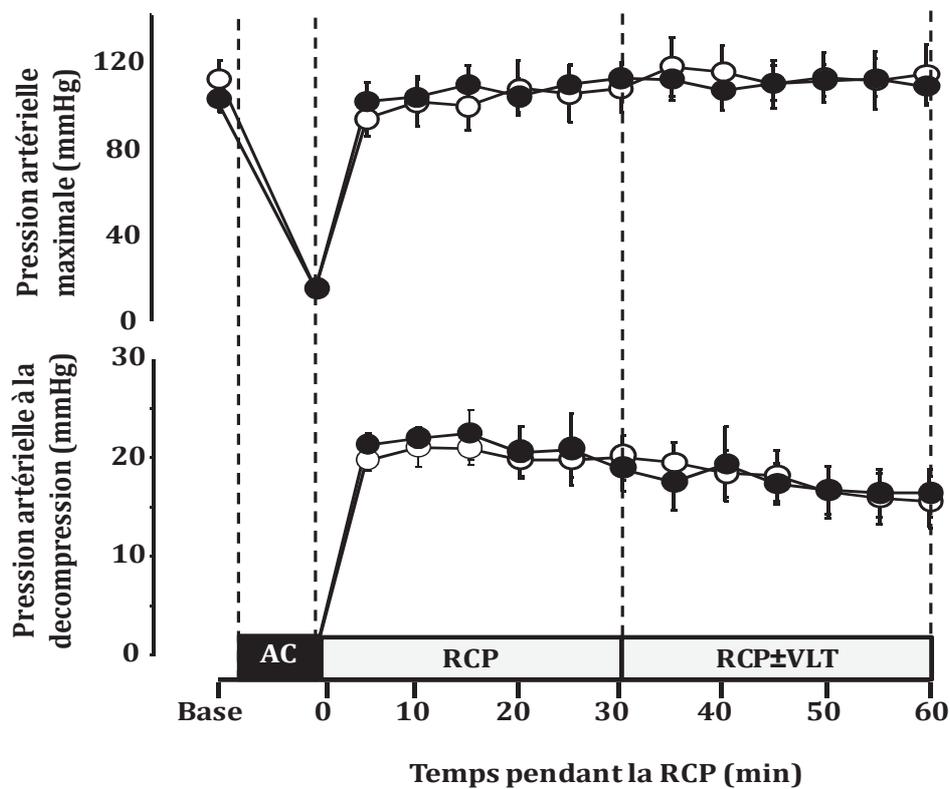
Le Tableau 3 montre les paramètres biochimiques à l'état initial, puis après 30 et 60 minutes de RCP. Les paramètres de gazométrie artérielle et la lactatémie n'étaient pas significativement différents entre les groupes au temps initial puis après 30 minutes de RCP. En revanche, la PaO<sub>2</sub> était significativement plus élevée au cours de la VLT (60 minutes de RCP) dans le groupe correspondant par rapport au groupe Témoin.

	Base	Temps après l'AC	
		30 minutes (RCP conventionnelle)	60 minutes (± VLT)
<b>Nombre d'animaux</b>			
Témoins	10	10	10
VLT	10	10	10
<b>Pression artérielle systolique (mmHg)</b>			
Témoins	108±12	106±11	113±14
VLT	99±4	111±7	107±8
<b>Pression artérielle à la décompression (mmHg)</b>			
Témoins	-	20±2	16±3
VLT	-	18±2	16±2
<b>pH sanguin artériel</b>			
Témoins	7,40±0,02	7,19±0,06	7,16±0,06
VLT	7,41±0,02	7,29±0,05	7,09±0,03
<b>pO<sub>2</sub> sanguine artérielle (mmHg)</b>			
Témoins	132±2	176±34	133±29
VLT	136±5	203±31	448±50*
<b>pCO<sub>2</sub> sanguine artérielle (mmHg)</b>			
Témoins	46±1	34±5	34±6
VLT	45±2	27±4	45±6
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> artériel (mmol/l)</b>			
Témoins	28±1	13±1	11±1
VLT	28±1	12±1	14±1
<b>Lactates artériels (mmol/l)</b>			
Témoins	3±1	13±1	15±1
VLT	3±1	15±1	19±1

**Tableau 3 : Paramètres hémodynamiques et biochimiques des animaux soumis à une ventilation conventionnelle (groupe Témoin) ou une ventilation liquidienne totale (groupe VLT), avant l'arrêt cardiaque ou au cours de la réanimation cardiopulmonaire (RCP).**

*\*, p<0.05 vs Témoin.*

Les paramètres hémodynamiques évalués pendant la RCP, avec ou sans VLT sont illustrés par la Figure 25. Les pressions artérielles maximales lors de la compression thoracique et lors de la décompression n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes tout au long du suivi. Cela suggère une absence d'effet (négatif ou positif) de la VLT sur l'efficacité du massage.



**Figure 25 : Evolution des paramètres hémodynamiques au cours du protocole**

*RCP, réanimation cardiopulmonaire ; VLT, ventilation liquidienne totale.*

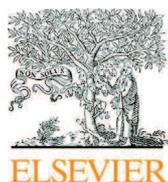
#### 4. Commentaires

Au cours de cette étude, nous avons montré que la VLT hypothermisante permettait d'induire un refroidissement ultra-rapide du corps entier chez le gros animal, sans altération significative de l'état hémodynamique. Cela a tout d'abord été montré chez des porcs sains à cœur battant, confirmant ainsi les résultats préalablement obtenus chez des lapins ou agneaux<sup>144,165</sup>. De la même façon, nous avons montré que la VLT hypothermisante permettait d'induire un refroidissement corporel rapide pendant la RCP, avec obtention d'une température cible de 34° en 30 minutes au niveau rectal (versus 37°C par refroidissement spontané dans le groupe Témoin). Cet épisode de VLT n'entraînait ni diminution de l'efficacité du massage cardiaque externe, ni altération des échanges gazeux.

Cette étude confirme l'efficacité du refroidissement par VLT hypothermisante chez le gros animal, y compris pendant l'AC. A la différence des autres techniques existantes, la VLT offre la possibilité d'un refroidissement à la fois rapide et systémique. Le refroidissement est légèrement plus long au cours de la RCP puisque le débit cardiaque permis par le MCE est plus faible que celui observé à cœur battant.

Si l'application principale de la VLT est bien l'induction rapide d'une hypothermie après la RACS, comme étudié chez le petit animal<sup>136</sup>, cette étude ouvre des perspectives pour le refroidissement ultra rapide « intra-RCP ». Cette situation peut par exemple s'appliquer aux situations de RCP prolongée en vue du don d'organe après AC. Il est donc essentiel de montrer que la VLT n'altère pas la qualité de la RCP. Staffey et al. avaient déjà montré que la VLT « intra-AC », pendant la fibrillation ventriculaire sans MCE, permettait d'induire une hypothermie ultra-rapide. Dans cette situation, la température cible de 33° était atteinte en moins de 10 minutes au niveau de l'artère pulmonaire.

Toutefois ce refroidissement était très local et non observé au niveau de la veine cave inférieure. Cette hypothermie par VLT améliorait l'efficacité des tentatives de défibrillation électrique, puisque la RACS était en effet obtenue chez 9 animaux sur 11 dans le groupe VLT par rapport à 3 animaux sur 11 dans le groupe Témoin <sup>134</sup>. Dans notre étude, nous n'avons pas évalué l'efficacité de la défibrillation, mais ces travaux laissent penser que face à un AC prolongé, l'induction d'une hypothermie ultra-rapide par VLT pendant la RCP (sans retarder son initiation), pourrait peut-être améliorer les chances de RACS.



Contents lists available at ScienceDirect

Resuscitation

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/resuscitation](http://www.elsevier.com/locate/resuscitation)

Experimental paper

## Total liquid ventilation offers ultra-fast and whole-body cooling in large animals in physiological conditions and during cardiac arrest<sup>☆</sup>



Alice Hutin<sup>a,b,c,d</sup>, Fanny Lidouren<sup>a,b,c</sup>, Matthias Kohlhauer<sup>a,b,c</sup>, Luc Lotteau<sup>e</sup>, Aurélien Seemann<sup>a,b,c</sup>, Nicolas Mongardon<sup>a,b,c</sup>, Bertrand Renaud<sup>d</sup>, Daniel Isabey<sup>b,f</sup>, Pierre Carli<sup>g</sup>, Benoit Vivien<sup>g</sup>, Jean-Damien Ricard<sup>h,i</sup>, Thierry Hauet<sup>j</sup>, Richard E. Kerber<sup>k</sup>, Alain Berdeaux<sup>a,b,c</sup>, Bijan Ghaleh<sup>a,b,c</sup>, Renaud Tissier<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Inserm, U955, Equipe 03, F-94000 Créteil, France

<sup>b</sup> Université Paris Est, UMR\_S955, DHU A-TVb, UPEC, F-94000 Créteil, France

<sup>c</sup> Université Paris Est, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, F-94700 Maisons-Alfort, France

<sup>d</sup> Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Cochin Hôtel-Dieu, Université Paris Descartes – Paris V, F-75014 Paris France

<sup>e</sup> Bertin Technologies, Montigny le Bretonneux F-78180, France

<sup>f</sup> Inserm, U955, Equipe 13, F-94000 Créteil, France

<sup>g</sup> SAMU de Paris, Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Université Paris Descartes – Paris V, F-75015 Paris, France

<sup>h</sup> Inserm, IAME, 1137, Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75018 Paris, France

<sup>i</sup> Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Louis Mourier, Service de Réanimation Médico-chirurgicale, F-92700 Colombes, France

<sup>j</sup> Inserm, U1082, Poitiers F-86021, France

<sup>k</sup> Department of Internal Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA 52242, USA

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 21 January 2015

Received in revised form 19 April 2015

Accepted 21 May 2015

#### Keywords:

Cardiac arrest  
Hypothermia  
Resuscitation  
Animal model  
Liquid ventilation

### ABSTRACT

**Introduction:** Total liquid ventilation (TLV) can cool down the entire body within 10–15 min in small animals. Our goal was to determine whether it could also induce ultra-fast and whole-body cooling in large animals using a specifically dedicated liquid ventilator. Cooling efficiency was evaluated under physiological conditions (beating-heart) and during cardiac arrest with automated chest compressions (CC, intra-arrest).

**Methods:** In a first set of experiments, beating-heart pigs were randomly submitted to conventional mechanical ventilation or hypothermic TLV with perfluoro-N-octane (between 15 and 32 °C). In a second set of experiments, pigs were submitted to ventricular fibrillation and CC. One group underwent continuous CC with asynchronous conventional ventilation (Control group). The other group was switched to TLV while pursuing CC for the investigation of cooling capacities and potential effects on cardiac massage efficiency.

**Results:** Under physiological conditions, TLV significantly decreased the entire body temperatures below 34 °C within only 10 min. As examples, cooling rates averaged 0.54 and 0.94 °C/min in rectum and esophagus, respectively. During cardiac arrest, TLV did not alter CC efficiency and cooled the entire body below 34 °C within 20 min, the low-flow period slowing cooling during CC.

**Conclusion:** Using a specifically designed liquid ventilator, TLV induced a very rapid cooling of the entire body in large animals. This was confirmed in both physiological conditions and during cardiac arrest with CC. TLV could be relevant for ultra-rapid cooling independently of body weight.

© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

For the past decade, therapeutic hypothermia (TH) has been recommended to improve survival and neurological outcome after cardiac arrest.<sup>1</sup> This was recently challenged by large scale clinical studies providing apparently conflicting results.<sup>2,3</sup> Indeed, Nielsen et al. showed that temperature management at 36 °C led to

<sup>☆</sup> A Spanish translated version of the abstract of this article appears as Appendix in the final online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.05.020>.

\* Corresponding author at: Inserm, Unité 955, Equipe 3, Université Paris Est, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort cedex, France.

E-mail address: [rtissier@vet-alfort.fr](mailto:rtissier@vet-alfort.fr) (R. Tissier).

similar benefits as conventional TH at 33 °C. Kim et al. also failed to demonstrate enhanced benefits of early instigation of TH (3), despite strong proofs of concept in animal studies.<sup>4,5</sup> However, conventional cooling with current techniques typically requires several hours to obtain a body temperature below 34 °C in patients (3). This is at variance with experimental studies in which animals can be cooled very rapidly, e.g., within a few minutes in mice using external cooling.<sup>6</sup> Is it possible to cool the human body with the same rapidity?

In this context, several techniques are currently evaluated.<sup>7–9</sup> For example, nasal evaporative cooling enables rapid regional head cooling in pigs (<5-min) but it requires more than 60 min to obtain whole body cooling.<sup>7</sup> In fact, the lung may be a better heat exchanger through a great exchange area and blood flow. It can be used with different approaches such as lung lavage with cold perfluorocarbons (PFC)<sup>8</sup> or inhalation of cold PFC aerosols.<sup>9</sup> Nevertheless, the ideal pulmonary cooling strategy is theoretically total liquid ventilation (TLV) which maximizes alveolar recruitment and PFC flow. In rabbits, TLV can cool the entire body to 32 °C within less than 15 min, while maintaining normal gas exchanges.<sup>5,10</sup> This improves survival and neurological outcome when induced after shockable cardiac arrest and/or myocardial infarction.<sup>5,10</sup> In large animals, TLV can also cool the chest very rapidly but it was poorly tolerated when induced with a non-dedicated ventilator and an industrial PFC.<sup>11,12</sup> In these studies, cooling efficiency was not investigated for the entire body as cold TLV was performed specifically for intra-arrest heart cooling.

In this study, our goal was to determine whether cold TLV could actually induce ultra-fast cooling of the entire body using a

specifically dedicated liquid PFC ventilator for large animals. In order to mimic two different clinical scenarios, we studied the cooling capacity of hypothermic TLV in beating heart pigs but also for intra-arrest cooling during ventricular fibrillation with prolonged chest compression (CC). Importantly, TLV was instituted with perfluoro-N-octane, which was shown to be well tolerated in pigs as compared to other PFC which produced side effects in these species.<sup>13</sup>

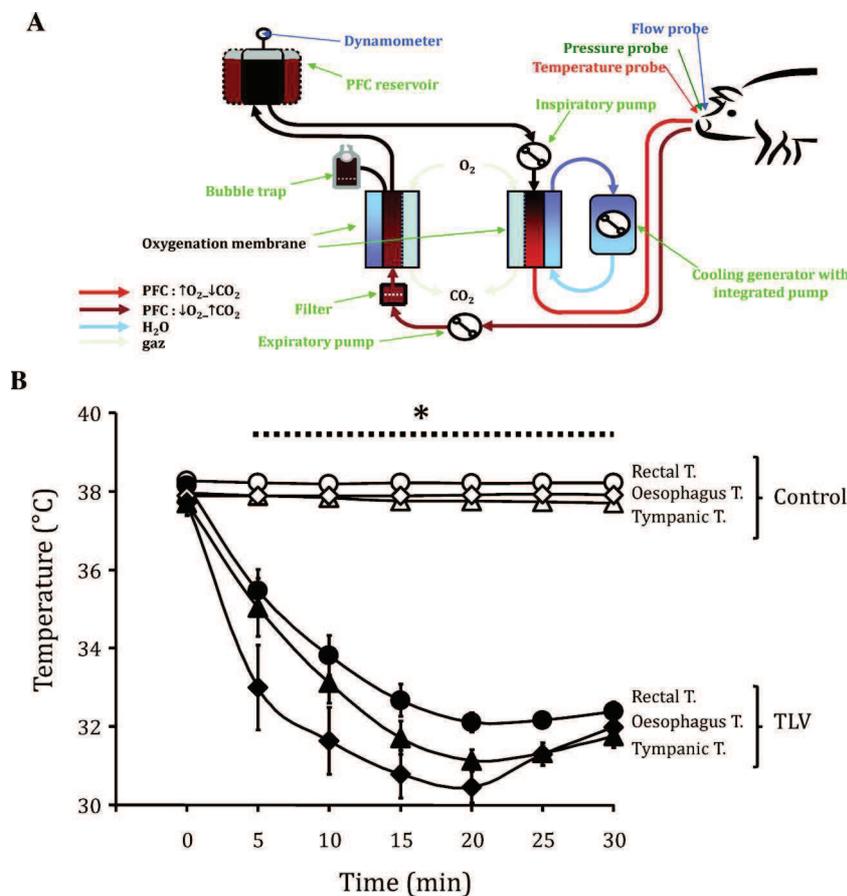
## 2. Methods

### 2.1. Animal preparation

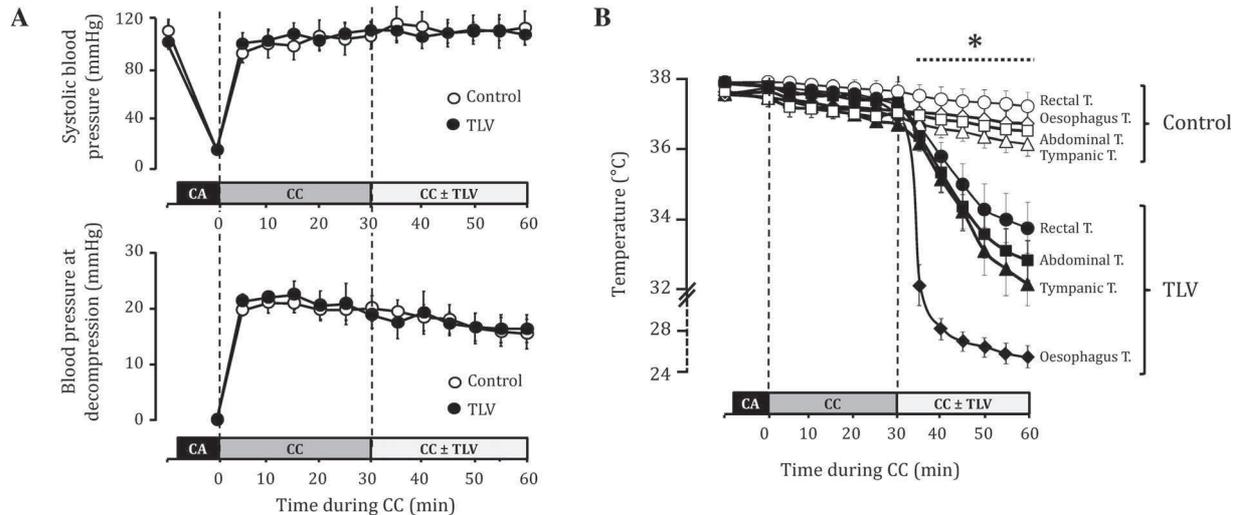
The protocol was approved by the local ethical committee (ComEth Anses/EnvA/UPEC no 16). Female pigs crossed between Large White and Landrace (20–30 kg) were anaesthetized using ketamine (20 mg/kg i.m.), acepromazine (0.25 mg/kg i.m.) and pentobarbital (10 mg/kg i.v). Animals were intubated and submitted to conventional ventilation ( $FiO_2 = 0.3$ , tidal volume = 10 ml/kg, respiratory rate = 15–18 cycles/min). Catheters were inserted into the left carotid artery and right atrium. After stabilization, hemodynamic data were continuously recorded.

### 2.2. Experimental protocol

In the first set of experiments, pigs were randomly submitted to hypothermic TLV or continuation of conventional ventilation (Control group). The design of the liquid ventilator is illustrated in Fig. 1A and described in Supplemental Method. It was initially



**Fig. 1.** Schematic representation of the liquid ventilator (Panel A) and body temperatures (Panel B) during conventional ventilation (Control group) or total liquid ventilation (TLV group) under physiological conditions (beating heart pigs). TLV, total liquid ventilation; T, Temperature; TLV, total liquid ventilation; \* $p < 0.05$  for all temperatures between TLV and Control groups.



**Fig. 2.** Blood pressure (Panel A) and body temperatures (Panel B) of anesthetized pigs submitted to cardiac arrest and chest compression with either asynchronous gas ventilation (Control group) or hypothermic total liquid ventilation (TLV group). CC, chest compression; T, Temperature; TLV, total liquid ventilation; \* $p < 0.05$  for all temperatures between TLV and Control groups.

set at 5 cycles/min with both tidal and end-expiratory volumes at 15 ml/kg. The PFC used was initially cooled to 15 °C and temperature was progressively increased to 32 °C in order to control body core temperature. Temperatures, hemodynamic parameters and temperature-corrected blood gases were monitored during 30 min of TLV. All animals were euthanized at the end of the procedure, with no any rewarming.

In the second set of experiments, cardiac arrest was induced by a trans-thoracic alternating current. After 15 min of untreated ventricular fibrillation, cardiac massage was initiated by continuous CC using an automated device (Thumper®, Michigan Instruments, MI, USA; 100 compressions/min). No defibrillation attempt was performed as the goal was to investigate the effect of TLV during CC. After 30 min of CC with asynchronous ventilation ( $FiO_2 = 1$ ,  $\approx 15$  ml/kg/min, 9 breaths/min), animals were randomized to be either maintained under similar ventilation or switched to TLV as described above for 30 min (Control vs TLV groups, respectively), while CC were pursued. Temperatures, blood gases and cardiac massage efficiency were monitored during 60 min.

### 2.3. Statistical analysis

Data were expressed as mean  $\pm$  SEM. Parameters were compared between groups using a two-way ANOVA for repeated measures with a Fisher LSD post hoc analysis. Significant differences were determined at  $p \leq 0.05$ .

## 3. Results

### 3.1. TLV affords ultra-fast cooling of the entire body under physiological conditions

Seven animals were included in the Control and TLV groups. Body weight was not different among these groups ( $25 \pm 1$  vs  $24 \pm 2$  kg, respectively), as well as baseline parameters (Supplemental Table 1). In the TLV group, liquid tidal volumes achieved 15 ml/kg. As illustrated in Fig. 1B, esophageal temperature dropped below 34 °C within 5 min after the onset of TLV, while 10 min were necessary for rectal and tympanic temperatures to fall below 34 °C. Cooling rates achieved 0.54, 0.54 and 0.94 °C/min for rectal, tympanic and oesophageal temperatures, respectively. Heart

rate and mean blood pressure were slightly decreased (NS) during hypothermia in the TLV group but blood gases remained within usual values (Supplemental Table 1).

### 3.2. TLV can also cool the entire body during cardiac arrest chest compression

Ten animals were allocated to the Control and TLV groups. Body weight was not different among these groups ( $25 \pm 1$  vs  $24 \pm 2$  kg, respectively). As illustrated in Fig. 2B, a passive decrease in body temperature was observed after cardiac arrest. However, rectal temperatures remained above 37 °C after the first 30 min of CC (i.e., before the start of TLV). In the Control group, the spontaneous temperature decrease continued during the next 30 min while remaining above 36 °C. In the TLV group, esophageal temperature decreased very rapidly after the onset of TLV and reached 34 °C within 5 min. Tympanic and abdominal temperatures required 20 min while rectal temperature decreased below 34 °C after 25 min.

As illustrated in Fig. 2A, systolic blood pressure and blood pressure at decompression were not altered by TLV throughout CC. Blood gases and biochemical parameters did not differ between groups, except blood  $O_2$  which was superior in the TLV group at the end of protocol (Table 1;  $FiO_2 = 1$  during CC).

## 4. Discussion

The present proof-of-concept study shows that hypothermic TLV provides extremely potent and rapid cooling in large animals, i.e., regardless of body weight. Similar findings were previously obtained in heart-arrested pigs without concomitant CC<sup>11,12</sup> but there was no proof yet that the findings obtained on small animals<sup>5,11,12,14</sup> could be applicable with significant efficiency to large size mammals. Here, we demonstrate that beating heart pigs can be entirely cooled to 34 °C within 10 min, while 20-min are necessary during ventricular fibrillation and CC. In both conditions, hypothermic TLV did not alter hemodynamics nor hematosis.

In addition to the previous studies regarding hypothermic TLV in experimental models of cardiac arrest,<sup>11,12</sup> other pulmonary cooling strategies have been proposed. As an example, Kumar et al. evaluated trans-pulmonary hypothermia using helium-oxygen

**Table 1**  
Hemodynamic and biochemical parameters of anesthetized pigs submitted to cardiac arrest and chest compression with either asynchronous gas ventilation (Control group) or hypothermic total liquid ventilation (TLV group).

	Baseline	Time after cardiac arrest	
		30 min (Conventional CC)	60 min ( $\pm$ TLV)
Number of animals			
Control	10	10	10
TLV	10	10	10
Systolic blood pressure (mmHg)			
Control	108 $\pm$ 12	106 $\pm$ 11	113 $\pm$ 14
TLV	99 $\pm$ 4	111 $\pm$ 7	107 $\pm$ 8
Arterial blood pressure at decompression (mmHg)			
Control	–	20 $\pm$ 2	16 $\pm$ 3
TLV	–	18 $\pm$ 2	16 $\pm$ 2
Blood pH			
Control	7.40 $\pm$ 0.02	7.19 $\pm$ 0.06	7.16 $\pm$ 0.06
TLV	7.41 $\pm$ 0.02	7.29 $\pm$ 0.05	7.09 $\pm$ 0.03
Blood pO <sub>2</sub> (mmHg)			
Control	132 $\pm$ 2	176 $\pm$ 34	133 $\pm$ 29
TLV	136 $\pm$ 5	203 $\pm$ 31	448 $\pm$ 50*
Blood pCO <sub>2</sub> (mmHg)			
Control	46 $\pm$ 1	34 $\pm$ 5	34 $\pm$ 6
TLV	45 $\pm$ 2	27 $\pm$ 4	45 $\pm$ 6
Blood HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)			
Control	28 $\pm$ 1	13 $\pm$ 1	11 $\pm$ 1
TLV	28 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1	14 $\pm$ 1
Blood lactates (mmol/l)			
Control	3 $\pm$ 1	13 $\pm$ 1	15 $\pm$ 1
TLV	3 $\pm$ 1	15 $\pm$ 1	19 $\pm$ 1
Blood creatinine ( $\mu$ mol/l)			
Control	170 $\pm$ 13	232 $\pm$ 32	243 $\pm$ 28
TLV	157 $\pm$ 23	218 $\pm$ 21	218 $\pm$ 25

CC, chest compression; TLV, total liquid ventilation.

\*  $p < 0.05$  vs Control.

mixture with cooled PFC aerosol.<sup>9</sup> However, more than 30 min were necessary to reach rectal temperature below 34 °C. Harris et al. also found that frequent PFC lavages decreased tympanic temperature rapidly in dogs (0.5 °C/min) but more than 15 min were required to obtain rectal temperature below 34 °C.<sup>8</sup> To achieve this cooling rate, PFC needs to be very cold ( $\approx$ 4 °C compared to our 15–32 °C experiments), which might raise safety issues as compared to our TLV technique which can cool the body faster with a warmer PFC.

Importantly, the cooling capacity of TLV was slower during cardiac arrest and CC, as heat exchange was limited by decreased blood flow. Our experiment supports the hypothesis that TLV cools the body rather through the circulation of cooled blood than passive heat diffusion from the chest. It corroborates the results obtained by Staffey et al. in pigs submitted to ventricular fibrillation and hypothermic TLV which cooled the chest but not the entire body in the absence of CC.<sup>11</sup> In our study, cooling by TLV was still more efficient than approaches previously evaluated in cardiac arrest setting. For instance, nasopharyngeal cooling during cardiopulmonary resuscitation in pigs rapidly decreased jugular vein (0.36 °C/min) but not core temperature.<sup>15</sup>

The originality of TLV is therefore to offer whole-body cooling and not only cerebral or cardiac local cooling. It could be of major importance as it is established that systemic *sepsis-like* responses and multi-organ failure contribute to the poor outcome of patients after cardiac arrest.<sup>16</sup> In small animals, TLV had potent cardiac, cerebral and renal protective effects.<sup>5,17</sup> These benefits could be crucial for resuscitation in cardiac arrests but also for renal protection and organ donation after failed cardiac arrest resuscitation.<sup>17</sup> Indeed, TLV enabled rapid abdominal cooling during CC without altering hemodynamic, respiratory and biochemical parameters. In addition, it has also recently been demonstrated that TLV can be safe if induced with appropriate PFC and technology.<sup>13,18</sup> Regarding the proof of concept, further experiments are needed to assess brain temperatures, neurologic function as well as long term survival or functional data after resuscitation.

## 5. Conclusion

Using a specifically designed liquid ventilator, hypothermic TLV induced very rapid cooling of the entire body in large animals in physiological conditions and during cardiac arrest.

## Conflict of interest statement

R. Tissier and A. Berdeaux are named as inventors on a patent application on cooling with liquid ventilation (US 13/039415).

L. Lotteau is hired by the private company Bertin Technologies®.

The results were partly presented in the Resuscitation Symposium of the American Heart Association (Chicago, Nov 2014).

No other conflict.

## Acknowledgments

This study was supported by a grant (ABYSS-R12031JJ) from the “Agence Nationale pour la Recherche” (Paris, France) and by the “Region Ile-de France” (CORDDIM). R. Tissier was a recipient of a “Contrat d’Interface INSERM-ENV”. M. Kohlhauser was a recipient of a grant from the “Region Ile-de-France” (CORDDIM).

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.05.020>

## References

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549–56.
2. Nielsen N, Wetterslev J, Friberg H, TTM Trial Steering Group. Targeted temperature management after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2014;370:1360.

3. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:45–52.
4. Nozari A, Safar P, Stezoski SW, et al. Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2006;113:2690–6.
5. Chenoune M, Lidouren F, Adam C, et al. Ultrafast and whole-body cooling with total liquid ventilation induces favorable neurological and cardiac outcomes after cardiac arrest in rabbits. *Circulation* 2011;124:901–11, 1–7.
6. Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vanden Hoek TL, Becker LB. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation* 2004;109:2786–91.
7. Tsai M-S, Barbut D, Wang H, et al. Intra-arrest rapid head cooling improves postresuscitation myocardial function in comparison with delayed postresuscitation surface cooling. *Crit Care Med* 2008;36:S434–9.
8. Harris SB, Darwin MG, Russell SR, O'Farrell JM, Fletcher M, Wowk B. Rapid (0.5 degrees C/min) minimally invasive induction of hypothermia using cold perfluorochemical lung lavage in dogs. *Resuscitation* 2001;50:189–204.
9. Kumar MM, Goldberg AD, Kashiouris M, et al. Transpulmonary hypothermia: a novel method of rapid brain cooling through augmented heat extraction from the lungs. *Resuscitation* 2014;85:1405–10.
10. Darbera L, Chenoune M, Lidouren F, et al. Hypothermic liquid ventilation prevents early hemodynamic dysfunction and cardiovascular mortality after coronary artery occlusion complicated by cardiac arrest in rabbits. *Crit Care Med* 2013;41:e457–65.
11. Staffey KS, Dendi R, Brooks LA, et al. Liquid ventilation with perfluorocarbons facilitates resumption of spontaneous circulation in a swine cardiac arrest model. *Resuscitation* 2008;78:77–84.
12. Riter HG, Brooks LA, Pretorius AM, Ackermann LW, Kerber RE. Intra-arrest hypothermia: both cold liquid ventilation with perfluorocarbons and cold intravenous saline rapidly achieve hypothermia, but only cold liquid ventilation improves resumption of spontaneous circulation. *Resuscitation* 2009;80:561–6.
13. Chenoune M, De Rochefort L, Bruneval P, et al. Evaluation of lung recovery after static administration of three different perfluorocarbons in pigs. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:53, <http://dx.doi.org/10.1186/2050-6511-53>.
14. Nadeau M, Micheau P, Robert R, et al. Core body temperature control by total liquid ventilation using a virtual lung temperature sensor. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014;61:2859–68.
15. Yu T, Barbut D, Ristagno G, et al. Survival and neurological outcomes after nasopharyngeal cooling or peripheral vein cold saline infusion initiated during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Crit Care Med* 2010;38:916–21.
16. Mongardon N, Bouglé A, Geri G, et al. Pathophysiology and management of post-cardiac arrest syndrome. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:779–86.
17. Tissier R, Giraud S, Quellard N, et al. Kidney protection by hypothermic total liquid ventilation after cardiac arrest in rabbits. *Anesthesiology* 2014;120:861–9.
18. Avoine O, Bossé D, Beaudry B, et al. Total liquid ventilation efficacy in an ovine model of severe meconium aspiration syndrome. *Crit Care Med* 2011;39:1097–103.

## **2<sup>ème</sup> Etude**

**EARLY CORONARY REPERFUSION FACILITATES RETURN OF  
SPONTANEOUS CIRCULATION AND IMPROVES CARDIOVASCULAR  
OUTCOMES AFTER ISCHEMIC CARDIAC ARREST AND  
EXTRACORPOREAL RESUSCITATION IN PIGS.**

**Alice Hutin**, Lionel Lamhaut, Fanny Lidouren, Matthias Kohlhauer, Nicolas Mongardon,  
Pierre Carli, Alain Berdeaux, Bijan Ghaleh, Renaud Tissier.

**Publié dans** Journal of the American Heart Association

***B. Effet de la revascularisation coronaire précoce dans un modèle d'arrêt cardiaque réfractaire ischémique sous assistance circulatoire extracorporelle***

Ce travail a fait l'objet de la publication suivante <sup>166</sup> :

***Early Coronary Reperfusion Facilitates Return of Spontaneous Circulation and Improves Cardiovascular Outcomes After Ischemic Cardiac Arrest and Extracorporeal Resuscitation in Pigs.***

Alice Hutin, Lionel Lamhaut, Fanny Lidouren, Matthias Kohlhauer, Nicolas Mongardon, Pierre Carli, Alain Berdeaux, Bijan Ghaleh, Renaud Tissier.

Journal of the American Heart Association, 2016; Volume.

**1. Objectif**

La place de l'ECPR dans la prise en charge de l'AC réfractaire est maintenant bien établie, surtout dans l'AC par fibrillation ventriculaire d'origine présumée cardiovasculaire. Pour autant, le moment optimal de la revascularisation chez les patients souffrant d'un AC réfractaire d'origine ischémique et traité par ECPR reste à préciser.

Dans un autre contexte, chez les patients ayant présenté une RACS avec les manœuvres habituelles de réanimation, les données de la littérature ont montré les bénéfices de la conduite d'une coronarographie en urgences <sup>86,87,89,91</sup>. Celle-ci est à présent recommandée en urgence en cas de sus-décalage du segment ST à l'ECG chez les patients réanimés après un AC. Pour les autres malades, la coronarographie est également recommandée, si possible dans les 2 heures suivant l'admission, après

élimination des autres causes possibles d'AC <sup>91</sup>. En revanche, comme nous l'avons évoqué précédemment, les données scientifiques sont peu nombreuses pour les malades pris en charge par ECPR. Une fois la mise sous ECPR effectuée, il est indispensable d'envisager de préciser et si possible traiter la cause sous jacente de l'AC réfractaire. Le syndrome coronaire aigu est semble-t-il une des principales causes à éliminer, par la réalisation d'une coronarographie. Toutefois, les patients mis sous ECPR à la suite d'un AC réfractaire peuvent être particulièrement instables et difficiles à transporter en vue d'un examen comme la coronarographie dont la durée est difficile à prévoir. En pratique clinique, la revascularisation en urgence est à mettre en balance avec la nécessité de mise en place d'autres soins urgents, comme une dialyse, ne pouvant être délivrés qu'en milieu réanimatoire. De plus, la surveillance de ces malades en salle de coronarographie, même si elle est assurée par une équipe du SAMU, est moins aisée et optimale que dans un service de réanimation.

C'est dans ce contexte que nous avons souhaité montrer l'intérêt d'une revascularisation précoce dans un modèle expérimental d'AC réfractaire d'origine ischémique chez le porc. L'objectif était de mimer la scène clinique de l'AC réfractaire compliquant un syndrome coronaire aigu nécessitant la mise sous ECPR, avec un cadre temporel accéléré sachant que l'infarctus s'étend plus vite chez le porc que chez l'homme <sup>167</sup>.

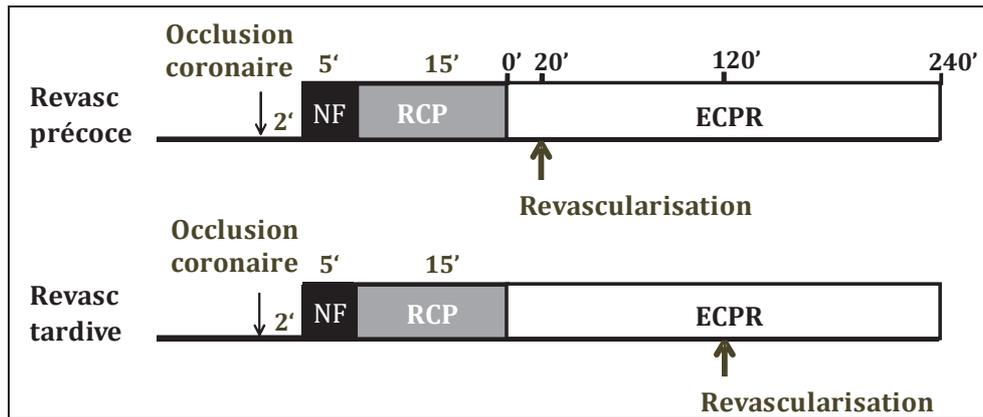
## **2. Protocole expérimental**

Dans ce but, nous avons pour cette étude mis au point un modèle d'AC ischémique. Brièvement, après anesthésie et instrumentation, les animaux étaient soumis à une occlusion coronaire par gonflement du ballonnet pneumatique péri-coronaire à l'aide d'une seringue vide. Après 2 minutes d'occlusion, la fibrillation

ventriculaire était ensuite induite et laissée non traitée pendant 5 minutes. Au terme de cette période, la RCP débutée avec l'initiation d'un MCE automatisé et ventilation continue selon les modalités décrites précédemment. La RCP conventionnelle était poursuivie pendant 15 minutes, puis le MCE était interrompu et l'ECPR était initiée selon la procédure décrite plus haut.

Les animaux étaient aléatoirement répartis en 2 groupes après 10 minutes d'ECPR (Figure 27). Le groupe soumis à une revascularisation précoce a bénéficié d'une revascularisation après 20 minutes d'ECPR (Revasc précoce) alors que le groupe soumis à une revascularisation tardive était revascularisé après 120 minutes d'ECPR (Revasc tardive). Au total l'occlusion était donc maintenue pour une durée de 42 minutes dans le groupe revascularisation précoce, et 142 minutes dans le groupe revascularisation tardive. La revascularisation coronaire se faisait par dégonflement du ballonnet pneumatique péri-coronaire. Dans tous les cas, l'ECPR étaient maintenue pendant une durée totale de 240 minutes au débit maximal possible. Les animaux recevaient une administration i.v. standardisé de 500 ml/h de NaCl 0,9% dès l'instrumentation. Une administration continue de noradrénaline était débutée en même temps que l'ECPR à la dose de 10 µg/kg/minutes. Le remplissage et le support adrénérique était standardisé afin de pouvoir comparer l'état hémodynamique des 2 groupes.

Après l'instauration de l'ECPR, des tentatives de défibrillation externes étaient réalisées toutes les 5 minutes pendant 15 minutes, puis toutes les 15 minutes. Comme décrit dans la littérature expérimentale <sup>135,137</sup>, une défibrillation efficace était définie par la reprise d'une activité électrique associée à une activité pulsatile et contractile. La RACS était définie par la reprise d'une activité pulsatile avec une pression artérielle systolique supérieure à 80 mmHg.



**Figure 26 : Protocole expérimental d'AC réfractaire d'origine ischémique mis sous *Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation***

*ECPR, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation ; NF, no-flow ; RCP, réanimation cardiopulmonaire ; Revasc, revascularisation.*

### 3. Résultats

Dix huit animaux ont été inclus dans cette étude. Quatre ont été exclus du fait de la survenue de problèmes techniques au cours de l'instrumentation chirurgicale. Au final, 14 animaux ont donc été soumis à ce protocole et répartis entre les groupes, *i.e.*, 7 dans chacun des groupes « Revasc précoce » et « Revasc tardive ».

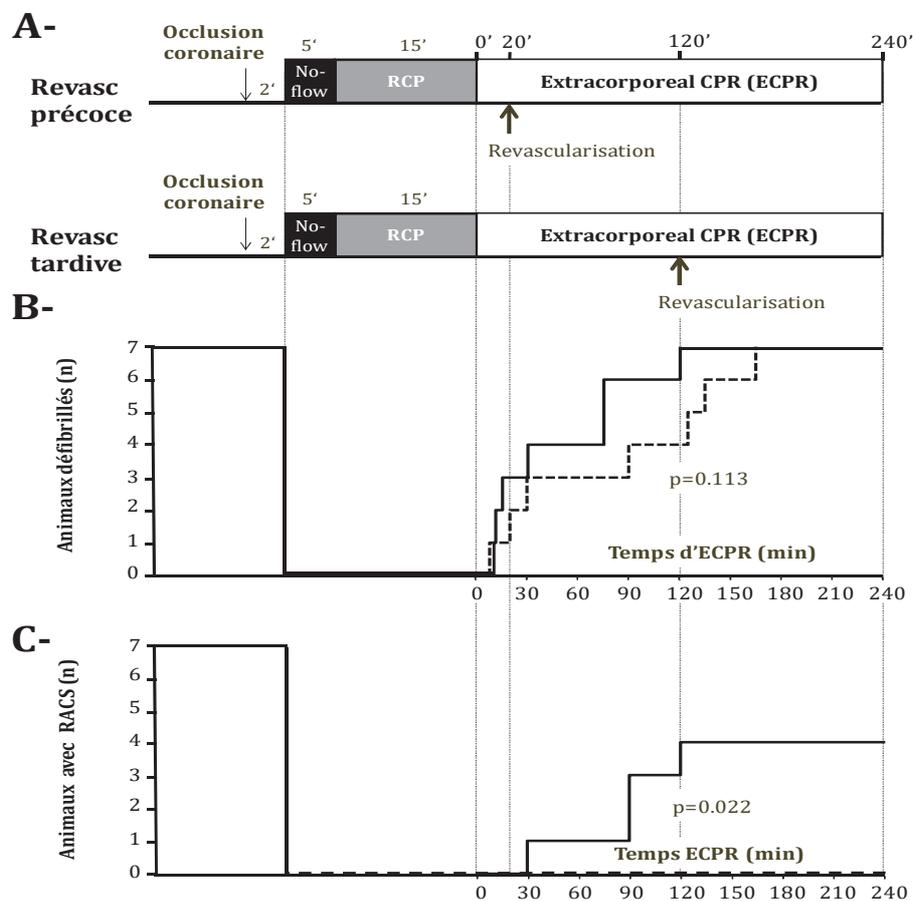
Le poids moyen des animaux de chaque groupe était comparable (respectivement  $31,8 \pm 1,7$  vs  $31,7 \pm 0,7$  kg dans les groupes « Revasc précoce » et « Revasc tardive »), tout comme les paramètres hémodynamique et biologiques à l'état initial (Tableaux 4 et 5). La pression artérielle moyenne et le débit carotidien ne différaient pas entre les 2 groupes pendant la RCP initiale (Tableau 4). L'ECPR a ensuite permis d'augmenter significativement la pression artérielle moyenne et le débit carotidien par rapport aux valeurs obtenues grâce au massage cardiaque externe lors de la RCP conventionnelle (Tableau 4). A titre d'exemple, après 10 minutes d'ECPR, le débit carotidien était de 150

$\pm 21$  ml/min par rapport à  $87 \pm 10$  ml/min après 10 minutes de RCP. Cette amélioration était liée seulement à l'ECPR puisque les animaux n'avaient pas encore été défibrillés. Cette amélioration était similaire dans les 2 groupes qui étaient soumis à des débits d'ECPR équivalents ( $1,9 \pm 0,1$  et  $1,7 \pm 0,2$  l/min respectivement dans les groupes « Revasc précoce » et « Revasc tardive »).

	Base	10' RCP	10' ECPR
<b>Nombre d'animaux</b>			
Revasc précoce	7	7	7
Revasc tardive	7	7	7
<b>Fréquence cardiaque (battements par minute)</b>			
Revasc précoce	138 $\pm$ 18	-	-
Revasc tardive	122 $\pm$ 11	-	-
<b>Pression artérielle moyenne (mmHg)</b>			
Revasc précoce	77 $\pm$ 4	32 $\pm$ 3	48 $\pm$ 5
Revasc tardive	81 $\pm$ 5	33 $\pm$ 4	46 $\pm$ 2
<b>Pression artérielle maximale (mmHg)</b>			
Revasc précoce	91 $\pm$ 4	62 $\pm$ 8	55 $\pm$ 8
Revasc tardive	97 $\pm$ 6	66 $\pm$ 16	49 $\pm$ 3
<b>Pression artérielle minimale (mmHg)</b>			
Revasc précoce	65 $\pm$ 3	9 $\pm$ 5	45 $\pm$ 4
Revasc tardive	69 $\pm$ 4	8 $\pm$ 4	44 $\pm$ 2
<b>Débit carotidien (ml/min)</b>			
Revasc précoce	342 $\pm$ 33	87 $\pm$ 10	150 $\pm$ 21
Revasc tardive	332 $\pm$ 22	89 $\pm$ 19	140 $\pm$ 25
<b>Débit d'ECPR (l/min)</b>			
Revasc précoce	-	-	1,9 $\pm$ 0,1
Revasc tardive	-	-	1,7 $\pm$ 0,2

**Tableau 4 : Paramètres hémodynamique à l'état initial, après 10 minutes de réanimation cardiopulmonaire (RCP) et après 10 minutes d'Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR, avant défibrillation et reperfusion).**

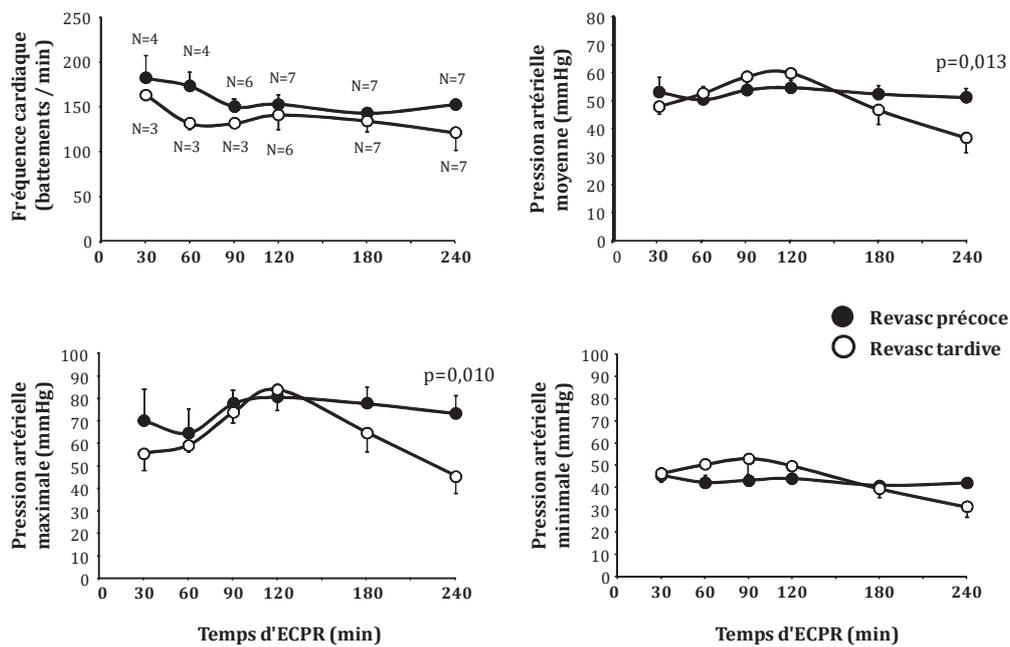
Comme le montre la Figure 27, les tentatives régulières de défibrillation au cours de l'ECPR ont permis d'obtenir progressivement la reprise d'une activité contractile chez tous les animaux. Le temps moyen de défibrillation efficace était plus court dans le groupe « Revasc précoce » que dans le groupe « Revasc tardive » ( $48 \pm 17$  vs  $82 \pm 25$  min,  $p=0,113$ ). Cette reprise d'activité contractile n'était pas toujours associée à un meilleur état hémodynamique puisque seulement 4 animaux du groupe « Revasc précoce » atteignait la RACS, par rapport à aucun animal dans le groupe « Revasc tardive ».



**Figure 27 : Protocole expérimental (A), nombre d'animaux défibrillés (B), nombre d'animaux présentant une reprise d'activité spontanée (C)**

*RACS: reprise d'une activité contractile avec une PAS > 80mmHg; RCP, réanimation cardiopulmonaire; ECPR, extracorporel cardiopulmonary resuscitation.*

Comme le montre la Figure 28, la pression artérielle était améliorée de façon constante chez les animaux ayant montré une défibrillation efficace dans le groupe « Revasc précoce » par rapport au groupe « Revasc tardive ». Cette amélioration était associée à la possibilité de diminuer le débit d'ECPR. Le sevrage de l'ECPR était même possible pour 2 animaux du groupe « Revasc précoce » en fin de protocole. Cela n'était pas le cas dans le groupe « Revasc tardive ».



**Figure 28 : Fréquence cardiaque et pressions artérielle chez les animaux ayant fait l'objet d'une défibrillation efficace.**

*ECPR, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. Le nombre d'animaux défibrillé est spécifié sur le 1<sup>er</sup> panneau. L'analyse statistique a été effectuée aux temps 180 et 240 minutes, lorsque tous les animaux étaient défibrillés. La valeur de p correspond à un effet groupe significatif au temps correspondant.*

L'augmentation des débits d'ECPR en fin de protocole était toutefois limitée par l'état de choc sévère avec une limitation du retour veineux. Pour rappel, le remplissage vasculaire était standardisé au cours du protocole et les deux groupes ont reçu les mêmes apports et le même support pharmacologique en agent vasopresseur.

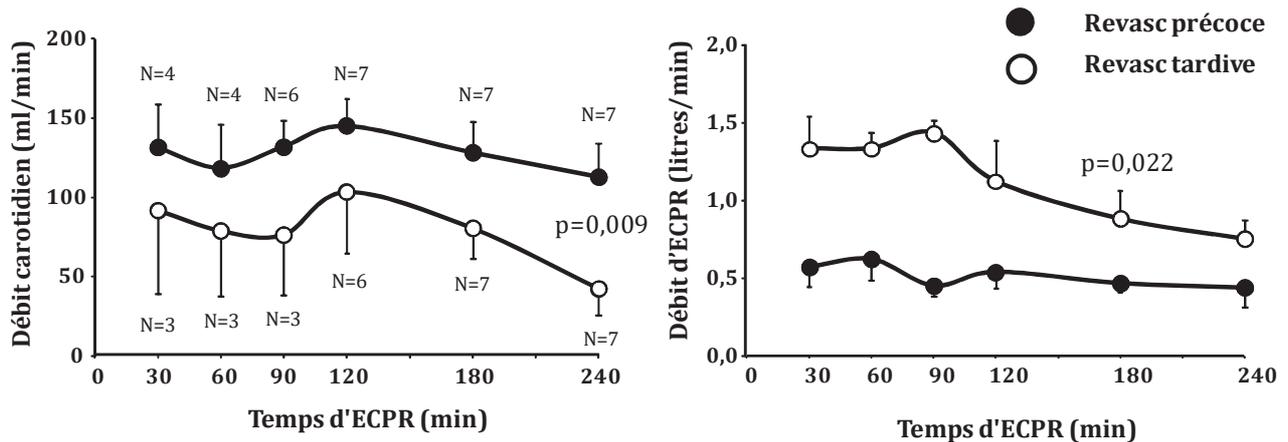
Comme indiqué dans le Tableau 5, la limitation de l'état de choc dans le groupe « Revasc précoce » se traduisait également par une diminution significative de la concentration artérielle en lactates et créatinine par rapport au groupe « Revasc tardive ». Cette même tendance était observée pour les concentrations sanguines en Alanine Amino Transférase (reflet de la souffrance hépatique) et en Protéine S100 (reflet de la souffrance cérébrale). Cependant, la différence entre les 2 groupes n'était pas significative pour ces paramètres.

	Base	60' ECPR	240' ECPR
<b>Nombre d'animaux</b>			
Revasc précoce	7	7	7
Revasc tardive	7	7	7
<b>pH sanguin artériel</b>			
Revasc précoce	7,36±0,02	7,13±0,04	7,05±0,01
Revasc tardive	7,36±0,02	7,14±0,03	7,05±0,02
<b>pCO<sub>2</sub> sanguine artérielle (mmHg)</b>			
Revasc précoce	45±2	44±4	34±4
Revasc tardive	45±2	45±4	26±4
<b>pO<sub>2</sub> sanguine artérielle (mmHg)</b>			
Revasc précoce	147±2	354±80	295±83
Revasc tardive	137±7	289±75	460±73
<b>HCO<sub>3</sub>- sanguin artériel (mmHg)</b>			
Revasc précoce	26±2	14±1	9±1
Revasc tardive	26±1	15±1	7±1
<b>Lactates sanguins artériels (mmol/l)</b>			
Revasc précoce	3,0±1,6	10,0±2,0	11,9±2,7
Revasc tardive	1,9±0,1	11,4±0,6	16,7±1,0*
<b>Créatinine sanguine (mmol/l)</b>			
Revasc précoce	146±30	210±29	171±3
Revasc tardive	130±6	207±12	238±15*
<b>Alanine Amino Transférase sanguin (UI/l)</b>			
Revasc précoce	36,6±5,0	45,7±6,5	44,0±7,6
Revasc tardive	41,7±3,9	51,7±6,5	54,8±10,4
<b>Protéine S100 sanguine (µg/l)</b>			
Revasc précoce	0,71±0,08	-	2,78±0,48
Revasc tardive	0,64±0,03	-	3,74±0,85

**Tableau 5 : Paramètres biologiques évalués au cours du protocole**

*\*, p<0.05 vs Témoin.*

Conformément aux valeurs de pressions artérielles, le débit carotidien était par ailleurs significativement plus élevé dans le groupe « Revasc précoce » en fin de protocole, et ce malgré un débit d'ECPR plus faible (Figure 29).



**Figure 29 : Débit carotidien et d'Extracorporel cardiopulmonary resuscitation chez les animaux ayant fait l'objet d'une défibrillation efficace.**

ECPR, extracorporel cardiopulmonary resuscitation ; Le nombre d'animaux défibrillé est spécifié sur le 1<sup>er</sup> panneau. L'analyse statistique a été effectuée aux temps 180 et 240 minutes, lorsque tous les animaux étaient défibrillés. La valeur de p correspond à un effet groupe significatif au point correspondant.

Enfin, de façon importante, la taille d'infarctus était significativement réduite dans le groupe « Revasc précoce » par rapport au groupe « Revasc tardive » (respectivement 71±4% vs 84±2%, p=0,013). Les tailles d'aire à risque étaient similaires dans les 2 groupes expérimentaux (respectivement 31± 3% vs 30 ±4%).

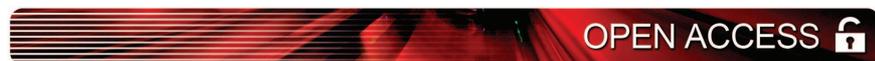
#### 4. Commentaires

Dans ce travail, nous avons montré que la revascularisation coronaire précoce facilitait la RACS et améliorait l'état hémodynamique dans un modèle d'arrêt cardiaque d'origine ischémique nécessitant la mise sous ECPR.

Tout d'abord, l'ECPR permettait d'obtenir une défibrillation efficace là où des expériences préliminaires avaient préalablement montré le caractère réfractaire de l'AC aux manœuvres de RCP conventionnelle. Cet effet de l'ECPR s'explique probablement en partie par l'amélioration de l'état hémodynamique après mise en place de l'assistance circulatoire par rapport à la RCP conventionnelle. L'amélioration de la pression artérielle moyenne laisse en effet supposer une amélioration de la pression de perfusion coronaire.

Il existe par ailleurs une augmentation du taux de RACS (défini par la reprise d'une activité cardiaque spontanée avec une PAS > 80mmHg), avec une limitation de l'état de choc, une meilleure perfusion cérébrale et une limitation de la taille d'infarctus. Ces résultats suggèrent la nécessité de réaliser une coronarographie en urgence chez les patients pris en charge par ECPR pour un AC réfractaire suspects de présenter un AC d'origine coronarienne, ce qui renforce les suggestions décrites en pratique clinique

160,168.



**Early Coronary Reperfusion Facilitates Return of Spontaneous Circulation and Improves Cardiovascular Outcomes After Ischemic Cardiac Arrest and Extracorporeal Resuscitation in Pigs**

Alice Hutin, Lionel Lamhaut, Fanny Lidouren, Matthias Kohlhauer, Nicolas Mongardon, Pierre Carli, Alain Berdeaux, Bijan Ghaleh and Renaud Tissier

*J Am Heart Assoc.* 2016;5:e004588; originally published December 22, 2016;

doi: 10.1161/JAHA.116.004588

The *Journal of the American Heart Association* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231  
Online ISSN: 2047-9980

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://jaha.ahajournals.org/content/5/12/e004588>

Subscriptions, Permissions, and Reprints: The *Journal of the American Heart Association* is an online only Open Access publication. Visit the Journal at <http://jaha.ahajournals.org> for more information.

# Early Coronary Reperfusion Facilitates Return of Spontaneous Circulation and Improves Cardiovascular Outcomes After Ischemic Cardiac Arrest and Extracorporeal Resuscitation in Pigs

Alice Hutin, MD, MSc; Lionel Lamhaut, MD, PhD; Fanny Lidouren, BSc; Matthias Kohlhauer, DVM, PhD; Nicolas Mongardon, MD, PhD; Pierre Carli, MD, PhD; Alain Berdeaux, MD, PhD; Bijan Ghaleh, PharmD, PhD; Renaud Tissier, DVM, PhD, FAHA

**Background**—Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) is widely proposed for the treatment of refractory cardiac arrest. It should be associated with coronary angiography if coronary artery disease is suspected. However, the prioritization of care remains unclear in this situation. Our goal was to determine whether coronary reperfusion should be instituted as soon as possible in such situations in a pig model.

**Methods and Results**—Anesthetized pigs were instrumented and submitted to coronary artery occlusion and ventricular fibrillation. After 5 minutes of untreated cardiac arrest, conventional cardiopulmonary resuscitation (CPR) was started. Fifteen minutes later, ECPR was initiated for a total duration of 240 minutes. Animals randomly underwent either early or late coronary reperfusion at 20 or 120 minutes of ECPR, respectively. This timing was adapted to the kinetic of infarct extension in pigs. Return of spontaneous circulation was determined as organized electrocardiogram rhythm with systolic arterial pressure above 80 mm Hg. During conventional CPR, hemodynamic parameters were not different between groups. Carotid blood flow then increased by 70% after the onset of ECPR in both groups. No animal (0 of 7) elicited return of spontaneous circulation after late reperfusion versus 4 of 7 after early reperfusion ( $P=0.025$ ). The hemodynamic parameters, such as carotid blood flow, were also improved in early versus late reperfusion groups ( $113\pm 20$  vs  $43\pm 17$  mL/min after 240 minutes of ECPR, respectively;  $P=0.030$ ), along with infarct size decrease ( $71\pm 4\%$  vs  $84\pm 2\%$  of the risk zone, respectively;  $P=0.013$ ).

**Conclusions**—Early reperfusion improved hemodynamic status and facilitated return of spontaneous circulation in a porcine model of ischemic cardiac arrest treated by ECPR. (*J Am Heart Assoc.* 2016;5:e004588 doi: 10.1161/JAHA.116.004588)

**Key Words:** cardiac arrest • cardiopulmonary resuscitation • ECMO • myocardial infarction • reperfusion

Out-of-hospital cardiac arrest is a major public health issue with very poor prognosis and neurological outcome. Chances of survival are extremely low when return of

From the Inserm, U955, Equipe 03, Créteil, France (A.H., F.L., M.K., N.M., A.B., B.G., R.T.); Université Paris Est, UMR\_S955, DHU A-TVb, UPEC, Créteil, France (A.H., F.L., M.K., N.M., A.B., B.G., R.T.); Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Université Paris Est, Maisons-Alfort, France (A.H., F.L., M.K., N.M., A.B., B.G., R.T.); Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, SAMU de Paris, Université Paris Descartes-Paris V, Paris, France (A.H., L.L., P.C.); Service d'Anesthésie et des Réanimations Chirurgicales, Réanimation Chirurgicale Cardio-vasculaire, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Créteil, France (N.M.).

**Correspondence to:** Renaud Tissier, DVM, PhD, FAHA, Inserm, Unité 955, Equipe 3, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Université Paris Est, 7 Avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort Cedex, France. E-mail: rtissier@vet-alfort.fr

Received August 30, 2016; accepted November 17, 2016.

© 2016 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley Blackwell. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

spontaneous circulation (ROSC) is not obtained within 15 to 20 minutes of collapse, despite pursuit of cardiopulmonary resuscitation (CPR).<sup>1</sup> In order to improve this prognosis, extracorporeal CPR (ECPR) has recently emerged as a promising therapy for the management of “refractory cardiac arrest.”<sup>2,3</sup> In selected patients, ECPR was shown to increase the chances of ROSC through hemodynamic support and body oxygenation.<sup>4</sup> As an example, Maekawa et al reports 3-month survival rates as high as 29% with ECPR versus 8% with conventional CPR after out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin.<sup>5</sup> Use of ECPR is now suggested for management of refractory cardiac arrest in the most recent American Heart Association guidelines for CPR and emergency cardiovascular care.<sup>6</sup>

Beyond the necessity to obtain ROSC, it is also crucial to properly treat the underlying cause of the cardiac arrest. Acute coronary syndrome is the most common etiology, especially in patients presenting out-of-hospital cardiac arrest with initial shockable rhythms. In this situation, immediate percutaneous coronary intervention was associated with better survival.<sup>7–10</sup> However, these studies were performed in patients

successfully resuscitated with conventional CPR. In the case of refractory cardiac arrest and ECPR, the most recent guidelines do not dictate the prioritization of care, between hemodynamic stabilization in the intensive care unit or rapid transfer to the catheterization laboratory, if a coronary occlusion is suspected. Although immediate coronary reperfusion is recommended if underlying acute myocardial infarction is suspected, little evidence is available during ECPR.<sup>11,12</sup>

In the present study, we attempted to determine whether coronary reperfusion should be done as early as possible during ECPR to improve resuscitation efficacy and cardiovascular outcomes in a porcine model of ischemic refractory cardiac arrest. We hypothesized that early reperfusion could facilitate ROSC and improve hemodynamic status. Accordingly, we compared the effect of an early versus late coronary reperfusion during ECPR. We evaluated hemodynamic and biochemical parameters, as well as infarct size. Importantly, myocardial infarction is known to expand much faster in pigs<sup>13</sup> than humans and nonhuman primates.<sup>14</sup> In this experimental study, we therefore used an accelerated time frame of ischemia and reperfusion as compared to the typical clinical situation and timing. “Early” reperfusion was considered after a total duration of  $\approx 40$  minutes of coronary artery occlusion, as compared to 140 minutes in the “late” reperfusion group. This was expected to induce an infarct size of  $\approx 50\%$  to  $60\%$  of the risk zone versus more than  $80\%$  in both conditions, respectively.

## Materials and Methods

The protocol was approved by the French national ethical committee no. 16 (agreement 14/04/15-6). Animals were hosted in a conventional animal room.

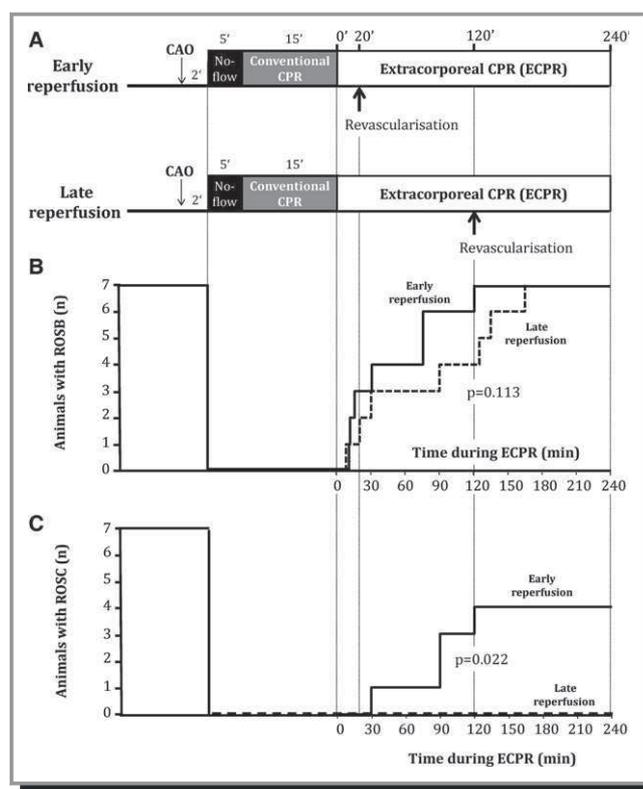
### Animal Preparation

Eighteen female pigs crossed between Large White and Landrace were anesthetized with a mixture of ketamine (20 mg/kg, intramuscularly), acepromazine (0.25 mg/kg, intramuscularly), pentobarbital (10 mg/kg, intravenously) and buprenorphine was administered for analgesia (100  $\mu$ g/kg, intravenously). They were intubated and submitted to conventional mechanical ventilation ( $\text{FiO}_2=30\%$ ; tidal volume=10 mL/kg; respiratory rate=15–18 cycles/min). They were then instrumented with a carotid output flow probe (PS-Series Probes, Transonic, NY), 2 fluid-filled catheters into the left carotid artery and right atrium, and a hand-made pneumatic occluder around the proximal left descending coronary artery. Two cannulae were also inserted into the right femoral vessels, 1 arterial (15F) and 1 venous (19F; HLS; Maquet, Rastatt, Germany) for further implementation of ECPR. Rectal temperature was maintained at  $38.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Throughout the protocol,

carotid blood flow (Flowmeter-TS420; PS-Series Probes), arterial blood pressure, and electrocardiogram (ECG) were continuously recorded. Arterial blood samples were collected at baseline and 60 and 240 minutes after ECPR initiation.

## Experimental Protocol

The experimental protocol is illustrated in Figure 1. After surgical preparation and stabilization, the pericoronary occluder was inflated to induce coronary artery occlusion. Two minutes later, ventricular fibrillation was induced by passing a transthoracic alternating current (30 V). Ventricular fibrillation was left untreated for 5 minutes, after which conventional CPR was initiated by continuous external chest compressions using an automated device (100 compressions/min; Thumper; Michigan Instruments, Grand Rapids, MI) and asynchronous ventilation ( $\text{FiO}_2=100\%$ ; respiratory rate=9 cycles/min). After 15 minutes of conventional CPR, animals were shifted to ECPR



**Figure 1.** Experimental protocol (A), number of animals eliciting return of spontaneous heart beat (ROSB; B) and number of animals eliciting return of spontaneous circulation (ROSC; C) during extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR). ROSB was defined as successful defibrillation with organized ventricular contraction. ROSC was defined as an organized rhythm with a systolic blood pressure above 80 mm Hg. In (B and C), solid and dashed lines represent the number of animals that achieved ROSC or ROSB in the early versus late reperfusion group, respectively. CAO indicates coronary artery occlusion; CPR, cardiopulmonary resuscitation.

using a transportable device (Cardiohelp; Maquet). Accordingly, circuit and membrane oxygenator (HLS; Maquet) were primed and heparinized (5000 IU). Extracorporeal blood flow was progressively increased to 50 to 60 mL/kg/min to optimize blood flow and reach the highest possible mean arterial pressure. After 10 minutes of ECPR, animals were divided into 2 experimental groups randomly submitted to early or late coronary reperfusion by deflation of the pericoronary occluder after 20 or 120 minutes of ECPR, respectively. ECPR was maintained for a total duration of 240 minutes. In both groups, fluids were administered using 13 mL/kg of blood and 500 mL/h of saline 0.9%. Norepinephrine was also administered at a fixed rate of 10 µg/kg/min. External defibrillation was attempted every 5 minutes during the first 15 minutes of ECPR and then every 15 minutes until successful defibrillation. As previously described, return of spontaneous heart beat (ROSB) was defined as successful defibrillation with organized ventricular contraction.<sup>15</sup> ROSC was defined as an organized ECG rhythm with a systolic blood pressure above 80 mm Hg<sup>12,15,16</sup> until the end of the protocol. ECPR blood flow was maintained as high as possible to avoid hypotension, whereas it was progressively decreased if ROSC occurred. During ECPR, animals were ventilated with low tidal volumes (7 mL/kg; FiO<sub>2</sub>=21%) and respiratory rate (10 cycles/min) until ROSB. After ROSB, respiratory parameters were modified depending on blood gases results. At the end of the protocol, animals were sacrificed and the heart was removed for pathological analyses. Myocardial risk zone and infarct size were determined using Evans blue perfusion and triphenyltetrazolium chloride staining, respectively.

### Investigated Parameters

The primary endpoint of the study was the rate of ROSC. The secondary endpoints were the rate of ROSB, ECPR flow, infarct size, and carotid blood flow, as a predictor of subsequent neurological sequelae.<sup>17,18</sup> We also investigated arterial blood gases and blood levels of lactate, creatinine, troponine I, protein S100 (PS100), and alanine aminotransferase (ALAT).

### Statistical Analyses

Data are expressed as mean±SEM. ROSC and ROSB occurrence were compared between groups using a log-rank analysis throughout follow-up. Body weight and infarct size were compared using an unpaired Student *t* test. Hemodynamic parameters were compared using a 2-way ANOVA for repeated measures with a Fisher's least significant difference post-hoc analysis. ANOVA took into account the group effect, time effect, and their interaction. Two distinct analyses were performed (ie, before and after randomization, respectively). The first analysis was performed with values acquired with the

following time points: baseline, CPR, and early ECPR. Corresponding post-hoc analyses were only performed between groups, and between CPR and ECPR, in order to avoid multiple comparisons. The second analysis was performed after randomization and successful defibrillation of all animals with the following time points: 180 and 240 minutes of ECPR. Post-hoc analyses were then only performed between groups. Finally, biochemical parameters were compared with a Mann–Whitney test at baseline and 60 and 240 minutes after ECPR institution. Analyses were performed using Sigma Stat 3.5 (Systat Software Inc., Chicago, IL). Significant differences were determined at  $P\leq 0.05$ .

## Results

### Baseline Characteristics

Eighteen swine were enrolled in the present study. Among them, 4 were excluded for technical issues during instrumentation. Fourteen animals were ultimately submitted to ECPR in the 2 experimental groups (ie, 7 animals in both early and late reperfusion groups). Body weights were similar between groups (31.8±1.7 vs 31.7±0.7 kg, respectively), as well as baseline values of hemodynamic and biochemical parameters (Tables 1 and 2). Mean arterial pressure and carotid blood flow were also not different between groups during conventional CPR.

### ECPR Improves Hemodynamic Parameters as Compared to Conventional CPR

From the onset of ECPR, mean arterial pressure and carotid blood flow were increased as compared to conventional CPR (Table 1). Carotid blood flow achieved 150±21 mL/min with ECPR as compared to 87±10 mL/min with conventional CPR at  $t=10$  minutes of ECPR in the early reperfusion group. This increase was a direct effect of ECPR because animals were not yet reperfused or defibrillated at this time point. As shown in Table 1, this initial improvement was similar in both groups, as expected, with similar ECPR flows at the beginning of the procedure (1.9±0.1 and 1.7±0.2 L/min in early and late reperfusion groups, respectively). Arterial pH and partial pressures of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> levels were not different among groups throughout the protocol (Table 2).

### Early Reperfusion Allows ROSC During ECPR and Limits Shock Status

During ECPR prolongation, all animals progressively achieved ROSB after defibrillation attempts. Mean time to obtain ROSB was slightly shorter in the early versus late reperfusion group (48±17 vs 82±25 minutes,  $P=0.113$ ), but the difference did not reach statistical significance. ROSB did not always lead to

**Table 1.** Hemodynamic Parameters in Both Groups at Baseline, During Conventional CPR and 10 Minutes After Initiation of ECPR, That Is, Before Reperfusion and ROSB

Parameters and Groups	Baseline	Conventional CPR (t=10 minutes)	ECPR (t=10 minutes)	P Value*
<b>No. of animals</b>				
Early reperfusion	7	7	7	—
Late reperfusion	7	7	7	
<b>Mean arterial blood pressure, mm Hg</b>				
Early reperfusion	77±4	32±3	48±5	<0.001
Late reperfusion	81±5	33±4	46±2	
<b>Maximal arterial blood pressure, mm Hg</b>				
Early reperfusion	91±4	62±8	55±8	0.148 (NS)
Late reperfusion	97±6	66±16	49±3	
<b>Minimal arterial blood pressure, mm Hg</b>				
Early reperfusion	65±3	9±5	45±4*	<0.001
Late reperfusion	69±4	8±4	44±2*	
<b>Carotid blood flow, mL/min</b>				
Early reperfusion	342±33	87±10	150±21*	0.012
Late reperfusion	332±22	89±19	140±25*	
<b>ECPR blood flow, L/min</b>				
Early reperfusion	—	—	1.9±0.1	—
Late reperfusion	—	—	1.7±0.2	
<b>Heart rate, bpm</b>				
Early reperfusion	138±18	—	—	—
Late reperfusion	122±11	—	—	

P value represents time effect between ECPR and conventional CPR. No group effect was observed these time points (ie, before group allocation after 10 minutes of ECPR). No comparison was performed versus baseline. Data are expressed as mean±SEM. CPR indicates cardiopulmonary resuscitation; ECPR, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; NS, not significant; ROSB, return of spontaneous beats. \*P<0.05 between conventional CPR and ECPR.

a better hemodynamic status given that ROSC was observed in 4 animals in the early reperfusion group versus 0 in the late reperfusion group (P=0.022 between groups). Arterial pressure was consistently improved in the early versus late reperfusion group (Figure 2). Importantly, this allowed a very rapid decrease of the ECPR flow after ROSB in the early reperfusion group (Figure 3). Two animals could be weaned from ECPR in this group.

In the late reperfusion group, ECPR flow remained high and showed greater dependency on circulatory support. However, it was impossible to maintain high ECPR flow at the end of the follow-up (240 minutes of ECPR), because a flow limitation occurred progressively attributed to the severe shock status and venous return limitation. No animals were weaned from ECPR in this group.

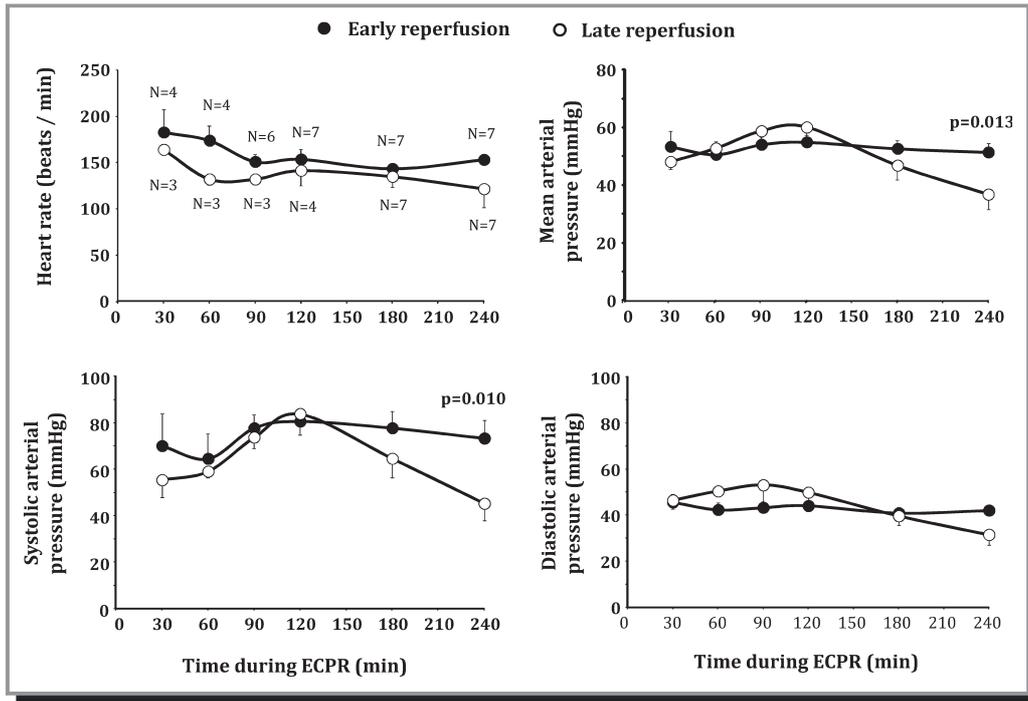
**Table 2.** Biochemical Parameters in Both Groups Throughout Protocol

Parameters and Groups	Baseline	ECPR (t=60 minutes)	ECPR (t=240 minutes)	P Value
<b>No. of animals</b>				
Early reperfusion	7	7	7	
Late reperfusion	7	7	7	
<b>Arterial pH</b>				
Early reperfusion	7.36±0.02	7.13±0.04	7.05±0.01	0.620 (NS)
Late reperfusion	7.36±0.02	7.14±0.03	7.05±0.02	
<b>Arterial pCO<sub>2</sub>, mm Hg</b>				
Early reperfusion	45±2	44±4	34±4	0.128 (NS)
Late reperfusion	45±2	45±4	26±4	
<b>Arterial pO<sub>2</sub>, mm Hg</b>				
Early reperfusion	147±2	354±80	295±83	0.097 (NS)
Late reperfusion	137±7	289±75	460±73	
<b>Blood lactates levels, mmol/L</b>				
Early reperfusion	3.0±1.6	10.0±2.0	11.9±2.7*	0.038
Late reperfusion	1.9±0.1	11.4±0.6	16.7±1.0	
<b>Blood creatinine levels, mmol/L</b>				
Early reperfusion	146±30	210±29	171±3*	0.038
Late reperfusion	130±6	207±12	238±15	
<b>Blood ALAT levels, UI/L</b>				
Early reperfusion	36.6±5.0	45.7±6.5	44.0±7.6	0.445 (NS)
Late reperfusion	41.7±3.9	51.7±6.5	54.8±10.4	
<b>Blood PS100 levels, µg/L</b>				
Early reperfusion	0.71±0.08	—	2.78±0.48	0.535 (NS)
Late reperfusion	0.64±0.03	—	3.74±0.85	

P value represents group effect between Early and Late reperfusion groups at 240 minutes of ECPR. No significant group effect was observed at 60 minutes of ECPR. No comparison was performed among the different time points. Data are expressed as mean±SEM. ALAT indicates alanine aminotransferase; ECPR, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; LDH, lactate dehydrogenase; NS, not significant; PS100, protein S100. \*P<0.05 vs "Late reperfusion" group.

### Early Reperfusion Improves Cerebral Perfusion After ECPR and Limits Myocardial Infarct Size

In line with improved hemodynamic status, carotid blood flow was significantly higher in the early versus late reperfusion group after ROSB (eg, 113±20 vs 43±17 mL/min in both groups at the end of the procedure, respectively; P=0.009). The decreased shock status in the early reperfusion group was also supported by the attenuation of lactate and creatinine blood levels at the end of the follow-up as compared to late reperfusion. ALAT blood levels were not different among groups, but they elicited



**Figure 2.** Heart rate and blood pressure after return of spontaneous heart beat (ROSB) during extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) in both groups. The number of animals with ROSB is shown on the first panel at each time point. Statistical analyses were performed at 180 minutes and 240 of ECPR, after which all animals achieved ROSB. *P* value corresponds to significant group effect at corresponding time point. No comparison was made among the different time points. Data are expressed as mean±SEM.

only a very mild increase after cardiac arrest. PS100 blood levels were also not significantly different between groups.

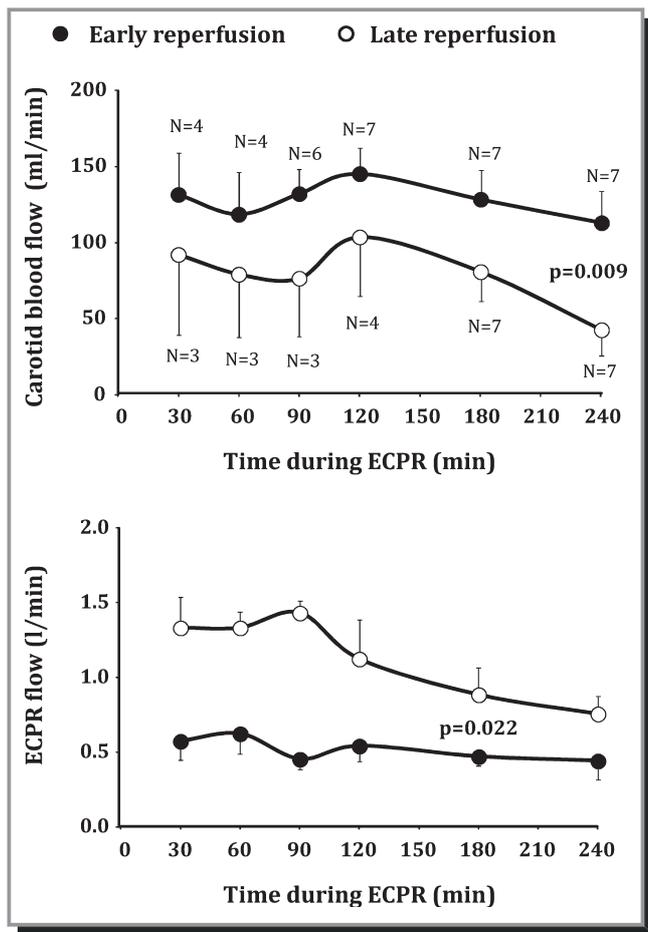
Importantly, infarct size was significantly reduced in the early versus late reperfusion group (71±4% vs 84±2%, respectively; *P*=0.013) despite a similar risk zone (31±3% vs 30±4%, respectively).

### Discussion

The present study shows that early coronary reperfusion can improve hemodynamics and limit shock status during ECPR in a pig model of refractory cardiac arrest. This was shown by an improved rate of ROSC, enhanced cerebral perfusion, and reduced infarct size. The novelty of the study is to evaluate ECPR during experimental cardiac arrest with concomitant coronary artery occlusion and reperfusion. To our knowledge, previous experimental studies were performed in “non ischemic” hearts<sup>13,19,20</sup> or without reperfusion.<sup>12</sup> Our results suggest that revascularization should be prioritized during ECPR when an ischemic origin is suspected.

### ECPR Is Efficient for the Treatment of Refractory Cardiac Arrest

Experimental evidence on refractory cardiac arrest is rather scarce. Most studies were done in non ischemic refractory cardiac arrest, after which it has been well demonstrated that ECPR increases the chances of ROSC.<sup>16,19,20</sup> Here, we confirm that ECPR improves hemodynamic parameters given that mean arterial pressure and carotid blood flow increased by more than 50% when compared with conventional CPR, respectively. In a previous report, Reynolds et al reported consistent results with a comparison of hemodynamic parameters during ECPR and conventional CPR in pigs submitted to 8 or 15 minutes of ventricular fibrillation and to 30 to 60 minutes of conventional CPR before ECPR.<sup>16</sup> They showed that mean arterial pressure, coronary perfusion pressure, and amplitude spectrum area of ventricular fibrillation were significantly improved by ECPR. The rate of ROSC was also higher when animals underwent early ECPR, emphasizing the relevance of a rapid initiation of ECPR after cardiac arrest. Miček et al also showed that hemodynamic and biological alterations could be rapidly restored when ECPR was started immediately after a prolonged cardiac



**Figure 3.** Carotid and extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) blood flow after resumption of spontaneous heart beat (ROSB) in both groups. Statistical analyses were only performed at 180 minutes and 240 of ECPR, after which all animals achieved ROSB. *P* value corresponds to significant group effect at corresponding time point. No comparison was made among the different time points. Data are expressed as mean±SEM.

arrest of 20 minutes in swine.<sup>19</sup> This is consistent with recent clinical reports starting ECPR as early as possible after cardiac arrest.<sup>21</sup>

To our knowledge, only 1 study was performed with ECPR after ischemic cardiac arrest in sheep.<sup>12</sup> This study showed that ECPR was more efficient than conventional CPR to achieve ROSC, but the impact of reperfusion was not tested. In the present study, we attempted to mimic the typical clinical situation in which ECPR could be combined to reperfusion.<sup>4</sup> Preliminary and unpublished data confirmed the severity of our model, which, in the absence of ECPR, led to unsuccessful CPR, even after prolonged conventional CPR and coronary revascularization. With ECPR, all animals were successfully defibrillated and obtained ROSB, again showing the potency of ECPR versus conventional CPR, independently from the time of reperfusion.

### Reperfusion Is Essential After Cardiac Arrest, Even During ECPR

In the present study, the major finding is the strong cardiovascular improvement with early versus late reperfusion during ECPR. In the group with late reperfusion, we chose a total duration of ischemia of more than 140 minutes, which led to high infarct size and minimal salvage at reperfusion in pigs.<sup>22</sup> In such conditions, animals were initially defibrillated, but none achieved ROSC. A dramatic shock status was evidenced by a low arterial pressure, decreased cerebral perfusion, and high blood lactate levels, despite fluid and vasopressors administration. In addition, it was progressively impossible to maintain high ECPR flow given that venous return was insufficient. This could be related to a progressive no reflow that seems to occur after prolonged cardiac arrest given that thrombolytic drugs were shown to improve the outcome in pigs during ECPR.<sup>15</sup> This shows that cardiovascular recovery was not possible in our study with late reperfusion, despite successful defibrillation after ECPR.

Importantly, we observed a dramatic contrast in the group with early reperfusion. In that group, reperfusion was started after 20 minutes of ECPR and a total ischemic duration of 42 minutes. This short duration was chosen to induce an infarction of ~50% to 60% of the risk zone because infarct expands faster in pigs than humans.<sup>13</sup> Interestingly, we observed higher infarct size than expected (71±4%) as a possible consequence of worsened infarction after cardiac arrest and ECPR. Therefore, the actual decrease in infarct size was limited with early versus late reperfusion (only -15%), but led to major improvements on systemic hemodynamics and cerebral perfusion. This allowed ROSC in 4 of 7 animals and weaning in 2/7 (vs 0 with late reperfusion). Overall, this demonstrates that ECPR potentiated by early reperfusion could lead to rapid cardiovascular improvement, whereas ECPR loses a large part of its benefit if reperfusion is delayed.

Sideris et al found similar results in pigs resuscitated after ischemic cardiac arrest and conventional CPR.<sup>23</sup> In this study, early reperfusion increased survival and improved neurological recovery after 24 hours. More important, this is consistent with clinical reports showing that immediate coronary angiography improves survival in comatose victims of cardiac arrest after resuscitation with conventional CPR.<sup>7,8</sup> This was recently confirmed by a cohort study from the large PROCAT registry<sup>8</sup> and a meta-analysis.<sup>9</sup>

### Clinical Perspectives

Today, there are no guidelines regarding the immediate care of cardiac arrest patients undergoing ECPR. There is little clinical evidence of the necessity to obtain early reperfusion during

post-arrest ECPR.<sup>11</sup> Indeed, patients can be very unstable and one might speculate that initial intensive care and stabilization should be done before revascularization. The present study suggests that revascularization should be done as early as possible to allow the cardiovascular benefits of ECPR. In other words, the patient should have a coronary angiography as soon as possible, supporting ECPR implementation as close as possible to a cath lab. The use of dedicated valves for cannula could also facilitate coronary angiography without need for repeated arterial access. It could be particularly relevant in patients with very poor pulsatility.

In a recent single-center study, Stub et al demonstrated that the combination of ECPR, revascularization, and hypothermia<sup>4</sup> could lead to a global survival rate with good neurological outcome as high as 54% in a limited number of patients with in- or out-of-hospital cardiac arrest (14 of 26 patients). It is now important to determine the individual benefit of each particular treatment. Prospective trials are now required to rationalize the treatments of those patients.

## Study Limitations

Our study presents several limitations. As an example, we used a schematic design, which does not directly mimic the typical timeline in the clinical arena. As previously discussed, our rationale was mostly directed to obtain a certain level of infarct size, taking into account the rapid infarct expansion in pigs. Moreover, we were not able to follow the animals for a longer duration. Our goal was to investigate the acute hemodynamic parameters and not long-term survival and neurological recovery. However, it was previously demonstrated that hemodynamic stability and improved carotid blood flow was somehow related to better survival and neurological outcome on the longer term.<sup>17,18</sup> Further studies will be required to confirm these findings after ECPR and refractory cardiac arrest.<sup>24</sup>

## Conclusion

In a porcine model of cardiac arrest, early coronary reperfusion was associated with better hemodynamic status and increased chances of ROSC during ECPR. This supports the use of rapid reperfusion in this situation, rather than delaying revascularization for hemodynamic stabilization. These findings support the need for clinical trials to confirm these results in patients.

## Sources of Funding

The study was funded by the “Fondation de l’Avenir” (Paris, France; RMA-2015-039), Inserm (Paris, France), Ecole

Nationale Vétérinaire d’Alfort (Maisons-Alfort, France), Region Ile-de France (CORDDIM, Paris, France), and Université Paris-Est Créteil (Créteil, France).

## Disclosures

None.

## References

1. Reynolds JC, Frisch A, Rittenberger JC, Callaway CW. Duration of resuscitation efforts and functional outcome after out-of-hospital cardiac arrest: when should we change to novel therapies? *Circulation*. 2013;128:2488–2494.
2. Morimura N, Sakamoto T, Nagao K, Asai Y, Yokota H, Tahara Y, Atsumi T, Nara S, Hase M. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: a review of the Japanese literature. *Resuscitation*. 2011;82:10–14.
3. Patroniti N, Sangalli F, Avalli L. Post-cardiac arrest extracorporeal life support. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015;29:497–508.
4. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, Smith K, Walker T, Sheldrake J, Hockings L, Shaw J, Duffy SJ, Burrell A, Cameron P, Smit DV, Kaye DM. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation*. 2015;86:88–94.
5. Maekawa K, Tanno K, Hase M, Mori K, Asai Y. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin: a propensity-matched study and predictor analysis. *Crit Care Med*. 2013;41:1186–1196.
6. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, Gent LM, Atkins DL, Bhanji F, Brooks SC, de Caen AR, Donnino MW, Ferrer JME. Part 1: executive summary: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132:S315–S367.
7. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997;336:1629–1633.
8. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empana JP, Carli P, Mira JP, Jouven X, Spaulding C. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:200–207.
9. Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, Walters DL. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2014;85:1533–1540.
10. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention*. 2014;10:31–37.
11. Kagawa E, Dote K, Kato M, Sasaki S, Nakano Y, Kajikawa M, Higashi A, Itakura A, Sera A, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Kurisu S. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiac arrest? Rapid-response extracorporeal membrane oxygenation and intra-arrest percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;126:1605–1613.
12. Stub D, Byrne M, Pellegrino V, Kaye DM. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in a sheep model of refractory ischaemic cardiac arrest. *Heart Lung Circ*. 2013;22:421–427.
13. Jablonowski R, Engblom H, Kanski M, Nordlund D, Koul S, van der Pals J, Englund E, Heiberg E, Erlinge D, Carlsson M, Arheden H. Contrast-enhanced CMR overestimates early myocardial infarct size: mechanistic insights using ECV measurements on day 1 and day 7. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1379–1389.
14. Shen YT, Fallon JT, Iwase M, Vatner SF. Innate protection of baboon myocardium: effects of coronary artery occlusion and reperfusion. *Am J Physiol*. 1996;270:H1812–H1818.
15. Spinelli E, Davis RP, Ren X, Sheth PS, Tooley TR, Iyengar A, Sowell B, Owens GE, Bocks ML, Jacobs TL. Thrombolytic-enhanced extracorporeal cardiopulmonary resuscitation after prolonged cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2016;44:e58–e69.
16. Reynolds JC, Salcido DD, Sundermann ML, Koller AC, Menegazzi JJ. Extracorporeal life support during cardiac arrest resuscitation in a porcine model of ventricular fibrillation. *J Extra Corp Technol*. 2013;45:33–39.

17. Yang F, Jia Z, Xing J, Wang Z, Liu Y, Hao X, Jiang CJ, Wang H, Jia M, Hou XT. Effects of intra-aortic balloon pump on cerebral blood flow during peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Transl Med.* 2014;12:106.
18. Metzger AK, Herman M, McKnite S, Tang W, Yannopoulos D. Improved cerebral perfusion pressures and 24-hr neurological survival in a porcine model of cardiac arrest with active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation and augmentation of negative intrathoracic pressure. *Crit Care Med.* 2012;40:1851–1856.
19. Mlček M, Ošřádal P, Bělohávek J, Havránek Š, Hrachovina M, Huptych M, Hála P, Hrachovina V, Neuzil P, Kittnar O. Hemodynamic and metabolic parameters during prolonged cardiac arrest and reperfusion by extracorporeal circulation. *Physiol Res.* 2012;61:S57–S65.
20. Bergan HA, Halvorsen PS, Skulstad H, Edvardsen T, Fosse E, Bugge JF. Successful ECMO-cardiopulmonary resuscitation with the associated post-arrest cardiac dysfunction as demonstrated by MRI. *Intensive Care Med Exp.* 2015;3:61.
21. Kim SJ, Jung JS, Park JH, Park JS, Hong YS, Lee SW. An optimal transition time to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for predicting good neurological outcome in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a propensity-matched study. *Crit Care.* 2014;18:535.
22. Miyazaki S, Fujiwara H, Onodera T, Kihara Y, Matsuda M, Wu DJ, Nakamura Y, Kumada T, Sasayama S, Kawai C. Quantitative analysis of contraction band and coagulation necrosis after ischemia and reperfusion in the porcine heart. *Circulation.* 1987;75:1074–1082.
23. Sideris G, Magkoutis N, Sharma A, Rees J, McKnite S, Caldwell E, Sarraf M, Henry P, Lurie K, Garcia S, Yannopoulos D. Early coronary revascularization improves 24 h survival and neurological function after ischemic cardiac arrest. A randomized animal study. *Resuscitation.* 2014;85:292–298.
24. Bartos JA, Matsuura TR, Sarraf M, Youngquist ST, McKnite SH, Rees JN, Sloper DT, Bates FS, Segal N, Debaty G. Bundled postconditioning therapies improve hemodynamics and neurologic recovery after 17 min of untreated cardiac arrest. *Resuscitation.* 2015;87:7–13.

# **DISCUSSION**

## IV. Discussion

L'objectif général de mon travail de thèse était d'évaluer expérimentalement deux stratégies de prise en charge de l'arrêt cardiaque réfractaire. Pour cela nous avons dans un premier temps évalué la possibilité d'induire un refroidissement ultra-rapide par VLT chez le gros animal, à cœur battant et pendant une RCP prolongée. Dans un deuxième temps nous avons évalué l'intérêt d'une revascularisation précoce dans un modèle d'AC réfractaire nécessitant une assistance circulatoire au cours de la RCP.

Lorsque nous avons débuté ces travaux, la capacité de la VLT à induire un refroidissement ultra-rapide avait déjà été largement montrée par le laboratoire chez le petit animal, dans de nombreuses situations expérimentales mimant la situation clinique de l'AC réanimé <sup>136</sup>. Dans notre première étude, nous avons montré que la VLT permettait également d'induire un refroidissement ultra-rapide chez des porcs, c'est-à-dire chez des gros animaux, confirmant la capacité de refroidissement de la VLT de façon relativement indépendante de la masse corporelle. A cœur battant, la VLT permettait d'atteindre la cible thérapeutique de 32 à 34°C en seulement quelques minutes, tout en étant bien toléré sur le plan hémodynamique. Cette situation s'apparente à celle du patient ayant un débit cardiaque normal. En théorie, cette rapidité d'instauration pourrait être atténuée après un AC et une RACS, compte tenu de la baisse de débit cardiaque et de l'état de choc. Une modélisation mathématique du refroidissement par VLT a en effet bien montré que l'un des paramètres impactant le plus le refroidissement systémique à cœur battant était le débit cardiaque <sup>139,169</sup>. Néanmoins, l'augmentation du temps de refroidissement resterait modérée puisque cette modélisation mathématique a montré que le temps pour atteindre une température de 32-34°C devrait rester inférieure à 5 minutes dans le cerveau et 35 minutes dans les muscles striés

squelettiques chez les patients dont le débit cardiaque serait faible, de l'ordre de 3l/min<sup>169</sup>. La VLT permettait également d'induire une hypothermie thérapeutique ultra-rapide dans une situation associée à un débit cardiaque très diminué, c'est-à-dire au cours d'un MCE et d'une RCP prolongée, dans un modèle d'AC réfractaire. Cela suggère un intérêt de la VLT pour l'induction d'une hypothermie intra-RCP, par exemple dans l'espoir d'augmenter les chances de défibrillation comme cela a été déjà été démontré avec d'autres stratégies hypothermisantes<sup>170</sup>. Cette situation est à différencier des études sur la VLT en « intra-arrêt », c'est-à-dire sans RCP associée<sup>134</sup>. Expérimentalement, la VLT est d'ailleurs très bien tolérée sur le plan respiratoire<sup>136,145</sup>, ce qui n'est pas le cas d'autres méthodes de refroidissement comme l'administration de NaCl 0,9% qui après un AC peut entraîner une surcharge pulmonaire importante<sup>103</sup>. Notre objectif était en effet de mimer le plus possible la scène clinique. Cette situation peut également s'apparenter à celle de l'AC réfractaire orienté vers le don d'organe après arrêt cardiaque (DDAC). En effet, lors de l'initiation de ces travaux, ce type de prélèvement d'organe semblait devenir une alternative intéressante au don d'organe sur patient en état de mort encéphalique (catégorie 4 de la Classification de Maastricht)<sup>171</sup>. Toutefois, la procédure à suivre dans des délais extrêmement restreints limite parfois sa mise en œuvre. Par ailleurs, l'initiation du prélèvement d'organe chez des donneurs hospitalisés pour lesquels une limitation des traitements est décidée (Catégorie 3 de la Classification de Maastricht) fait que le DDAC n'est à ce jour plus une voie privilégiée du don d'organe. Quoiqu'il en soit, cette étude a également montré la faisabilité d'une VLT per-RCP, sans risque de perte de chance de défibrillation<sup>106</sup> ni d'efficacité du MCE, comme nous l'avons montré. Si un patient faisait l'objet d'une VLT à des fins de neuroprotection après la RACS et qu'il montrait une récurrence d'AC, la VLT et la RCP pourraient être poursuivies en parallèle avec l'espoir d'une nouvelle RACS. L'objectif à ce jour est donc de poursuivre la

transposition clinique de l'utilisation de la VLT vers l'homme. Les preuves de son efficacité dans la situation de l'AC réanimé, à une phase extrêmement précoce en post-AC, suggérerait une utilisation dès la prise en charge préhospitalière. Un nouveau prototype est actuellement en cours de développement en collaboration avec l'Université de Sherbrooke en vue d'une utilisation chez l'homme. Des travaux récents du laboratoire ont confirmé la bonne tolérance de la procédure et sa capacité de refroidissement chez des porcs de poids correspondants à des patients adultes (> 80 kg). La possibilité d'étude de la VLT chez des patients réanimés après un AC permettrait donc d'évaluer l'hypothèse de l'efficacité de l'hypothermie ultra-rapide après la RACS, ce qui constituerait une entité nouvelle par rapport au contrôle thermique strict, tel qu'il est actuellement utilisé en clinique.

Dans la seconde partie de notre étude expérimentale, nous nous sommes intéressés à la prise en charge de l'AC réfractaire par assistance circulatoire. L'utilisation de l'ECPR dans ce contexte est en effet en plein essor, notamment depuis les dernières recommandations internationales de prise en charge de l'AC qui évoquent clairement son utilisation <sup>30</sup>. Pourtant, comme nous l'avons évoqué dans notre synthèse bibliographique, de nombreuses questions restent en suspend <sup>172</sup>, et peu de données expérimentales existent pour justifier les pratiques cliniques à ce sujet. Expérimentalement, nous avons montré les bénéfices d'une revascularisation coronaire précoce sur le taux de RACS et la stabilité hémodynamique post-AC, dans la situation d'un AC réfractaire d'origine ischémique traité par ECPR. Les arguments en faveur d'une revascularisation précoce chez les patients réanimés après un AC <sup>86,87</sup>, incitant à réaliser précocement une coronarographie chez les patients bénéficiant d'une ECPR pour un AC réfractaire, sont en cohérence avec ce résultat. Celle-ci fait d'ailleurs partie du

« *treatment bundle* » dans un certain nombre de centres pour les patients en question<sup>156,160</sup>. Le bénéfice clinique de la revascularisation précoce a également été montré récemment par Kuroki et al dans une cohorte de patients bénéficiant d'une ECPR pour un AC supposé ischémique<sup>168</sup>. Cette étude a montré une amélioration de la survie avec un bon pronostic neurologique chez les patients pour lequel le délai entre l'effondrement et la reperfusion coronaire était le plus bref. Notre étude confirme donc ces pratiques. Le traitement étiologique de l'origine coronarienne de l'AC paraît d'autant plus important qu'il semble y avoir une relation entre le caractère réfractaire de l'AC et la présence de lésions coronaires spécifiques, avec des atteintes à la fois très proximales ou de plusieurs coronaires à la fois (données en cours de soumission). Pour des raisons pratiques, nous n'avons pas pu évaluer le réveil des animaux à plus long terme. Toutefois, nous avons montré une amélioration du débit carotidien dans le groupe Revascularisation précoce par rapport au groupe Revascularisation tardive, et d'autres études ont montré qu'une telle amélioration était liée à une meilleure survie avec une amélioration du pronostic neurologique<sup>173,174</sup>. De nombreux travaux expérimentaux et cliniques restent nécessaires pour répondre aux questions pratiques sur les modalités idéales de mise en œuvre de l'ECPR, notamment sur les débits initiaux à mettre en œuvre. Les pratiques cliniques varient à ce jour entre un débit initial faible, avec une augmentation lente, ou un débit d'emblée maximal. D'après les données expérimentales sur le post-conditionnement dans l'AC, un flux progressivement croissant, voire entrecoupé de quelques interruptions contrôlées permettrait peut être d'améliorer le pronostic des patients. Quoiqu'il en soit, il semble clair que l'ECPR et le traitement étiologique de l'AC doivent s'intégrer dans un « *treatment bundle* » de ces patients présentant un AC réfractaire afin de limiter au maximum les lésions d'ischémie-reperfusion.

## **V. Conclusion**

Au cours de ces travaux nous avons évalué deux stratégies thérapeutiques très distinctes sur la prise en charge de l'AC réfractaire. Nous avons tout d'abord montré que la VLT permettait d'induire un refroidissement ultra-rapide chez le porc ce qui confirme la possibilité d'induire un tel refroidissement indépendamment du poids, dans l'objectif d'améliorer le pronostic neurologique en limitant les lésions d'ischémie-reperfusion. Si le mécanisme d'action de l'hypothermie reste à préciser, la VLT semble être un moyen efficace de diminuer rapidement la température corporelle afin d'agir sur la fenêtre thérapeutique très précoce et limitée dans le temps. Dans un second travail nous avons montré l'importance de revasculariser précocement les lésions coronaires à l'origine d'un AC réfractaire nécessitant une ECPR. Ces résultats ont confirmé expérimentalement certaines pratiques cliniques actuelles.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hazinski MF, Nolan JP, Aickin R, Bhanji F, Billi JE, Callaway CW, Castren M, de Caen AR, Ferrer JME, Finn JC, Gent LM, Griffin RE, Iverson S, Lang E, Lim SH, Maconochie IK, Montgomery WH, Morley PT, Nadkarni VM, Neumar RW, Nikolaou NI, Perkins GD, Perlman JM, Singletary EM, Soar J, Travers AH, Welsford M, Wyllie J, Zideman DA. Part 1: Executive Summary: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132:S2–S39.
2. Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, Jost D, Dumas F, Deye N, Beganton F, Empana J-P, Chazelle E, Cariou A, Jouven X. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). *Intensive Care Med*. 2014;40:846–854.
3. Nürnberger A, Sterz F, Malzer R, Warenits A, Girska M, Stöckl M, Hlavin G, Magnet IAM, Weiser C, Zajicek A, Glück H, Grave MS, Müller V, Benold N, Hubner P, Kaff A. Out of hospital cardiac arrest in Vienna: incidence and outcome. *Resuscitation*. 2013;84:42–47.
4. Hulleman M, Zijlstra JA, Beesems SG, Blom MT, van Hoeijen DA, Waalewijn RA, Tan HL, Tijssen JGP, Koster RW. Causes for the declining proportion of ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;96:23–29.
5. Nielsen N, Wetterslev J, Friberg H, TTM Trial Steering Group. Targeted temperature management after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2014;370:1360.
6. Tonna JE, Johnson NJ, Greenwood J, Gaieski DF, Shinar Z, Bellezo JM, Becker L, Shah AP, Youngquist ST, Mallin MP, Fair JF, Gunnerson KJ, Weng C, McKellar S, Extracorporeal REsuscitation ConsorTium (ERECT) Research Group. Practice characteristics of Emergency Department extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR) programs in the United States: The current state of the art of Emergency Department extracorporeal membrane oxygenation (ED ECMO). *Resuscitation*. 2016;107:38–46.
7. Hubert H, Tazarourte K, Wiel E, Zitouni D, Vilhelm C, Escutnaire J, Cassan P, Gueugniaud P-Y. Rationale, Methodology, Implementation, and First Results of the French Out-of-hospital Cardiac Arrest Registry. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir*. 2014;
8. Aufderheide TP, Frascone RJ, Wayne MA, Mahoney BD, Swor RA, Domeier RM, Olinger ML, Holcomb RG, Tupper DE, Yannopoulos D, Lurie KG. Standard cardiopulmonary resuscitation versus active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with augmentation of negative intrathoracic pressure for out-of-hospital cardiac arrest: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2011;377:301–311.
9. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, Bossaert L, Deloos HH, Dick WF, Eisenberg MS. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for

health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation*. 1991;84:960–975.

10. Geri G, Passouant O, Dumas F, Bougouin W, Champigneulle B, Arnaout M, Chelly J, Chiche J-D, Varenne O, Guillemet L, Pène F, Waldmann V, Mira J-P, Marijon E, Cariou A. Etiological diagnoses of out-of-hospital cardiac arrest survivors admitted to the intensive care unit: Insights from a French registry. *Resuscitation*. 2017;117:66–72.

11. Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C, Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation*. 1990;82:II2–12.

12. Ayoub IM, Radhakrishnan J, Gazmuri RJ. Targeting mitochondria for resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2008;36:S440–446.

13. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res*. 2004;61:461–470.

14. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357:1121–1135.

15. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat Med*. 2011;17:1391–1401.

16. Mongardon N, Bouglé A, Geri G, Daviaud F, Morichau-Beauchant T, Tissier R, Dumas F, Cariou A. [Pathophysiology and management of post-cardiac arrest syndrome]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2013;32:779–786.

17. Laurent I, Monchi M, Chiche J-D, Joly L-M, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut J-F. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2110–2116.

18. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:232–240.

19. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*. 2001;32:128–132.

20. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2004;30:2126–2128.

21. Casadio MC, Coppo A, Vargiolu A, Villa J, Rota M, Avalli L, Citerio G. Organ donation in cardiac arrest patients treated with extracorporeal CPR: A single centre observational study. *Resuscitation*. 2017;118:133–139.

22. Fieux F, Lossier M-R, Bourgeois E, Bonnet F, Marie O, Gaudez F, Abboud I, Donay J-L, Roussin F, Mourey F, Adnet F, Jacob L. Kidney retrieval after sudden out of hospital refractory cardiac arrest: a cohort of uncontrolled non heart beating donors. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13:R141.

23. Riou B. Recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire dans le traitement des arrêts cardiaques réfractaires. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. Ann Fr D'Anesthésie Réanimation.* 2009;182–186.
24. Reynolds JC, Frisch A, Rittenberger JC, Callaway CW. Duration of resuscitation efforts and functional outcome after out-of-hospital cardiac arrest: when should we change to novel therapies? *Circulation.* 2013;128:2488–2494.
25. Kim SJ, Jung JS, Park JH, Park JS, Hong YS, Lee SW. An optimal transition time to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for predicting good neurological outcome in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a propensity-matched study. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18:535.
26. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA.* 2002;288:3035–3038.
27. Stub D, Byrne M, Pellegrino V, Kaye DM. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in a sheep model of refractory ischaemic cardiac arrest. *Heart Lung Circ.* 2013;22:421–427.
28. Chen Y-S, Yu H-Y, Huang S-C, Lin J-W, Chi N-H, Wang C-H, Wang S-S, Lin F-Y, Ko W-J. Extracorporeal membrane oxygenation support can extend the duration of cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2008;36:2529–2535.
29. Conrad SA, Rycus PT. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiac arrest. *Ann Card Anaesth.* 2017;20:S4–S10.
30. Soar J, Callaway CW, Aibiki M, Böttiger BW, Brooks SC, Deakin CD, Donnino MW, Drajer S, Kloeck W, Morley PT, Morrison LJ, Neumar RW, Nicholson TC, Nolan JP, Okada K, O'Neil BJ, Paiva EF, Parr MJ, Wang T-L, Witt J, Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 4: Advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation.* 2015;95:e71–120.
31. Niemann JT. Differences in cerebral and myocardial perfusion during closed-chest resuscitation. *Ann Emerg Med.* 1984;13:849–853.
32. Tsai M-S, Huang C-H, Tsai S-H, Tsai C-Y, Chen H-W, Cheng H-J, Hsu C-Y, Wang T-D, Chang W-T, Chen W-J. The difference in myocardial injuries and mitochondrial damages between asphyxial and ventricular fibrillation cardiac arrests. *Am J Emerg Med.* 2012;30:1540–1548.
33. Gilmore CM, Rea TD, Becker LJ, Eisenberg MS. Three-phase model of cardiac arrest: time-dependent benefit of bystander cardiopulmonary resuscitation. *Am J Cardiol.* 2006;98:497–499.
34. Yakaitis RW, Ewy GA, Otto CW, Taren DL, Moon TE. Influence of time and therapy on ventricular defibrillation in dogs. *Crit Care Med.* 1980;8:157–163.

35. Wik L, Hansen TB, Fylling F, Steen T, Vaagenes P, Auestad BH, Steen PA. Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:1389–1395.
36. Choi HJ, Nguyen T, Park KS, Cha KC, Kim H, Lee KH, Hwang SO. Effect of cardiopulmonary resuscitation on restoration of myocardial ATP in prolonged ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2013;84:108–113.
37. Yeh ST, Lee H-L, Aune SE, Chen C-L, Chen Y-R, Angelos MG. Preservation of mitochondrial function with cardiopulmonary resuscitation in prolonged cardiac arrest in rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;47:789–797.
38. Kim J, Yin T, Yin M, Zhang W, Shinozaki K, Selak MA, Pappan KL, Lampe JW, Becker LB. Examination of physiological function and biochemical disorders in a rat model of prolonged asphyxia-induced cardiac arrest followed by cardio pulmonary bypass resuscitation. *PloS One*. 2014;9:e112012.
39. Mlček M, Ošťádal P, Bělohávek J, Havránek Š, Hrachovina M, Huptych M, Hála P, Hrachovina V, Neužil P, Kittnar O. Hemodynamic and metabolic parameters during prolonged cardiac arrest and reperfusion by extracorporeal circulation. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov*. 2012;61 Suppl 2:S57–65.
40. Reynolds JC, Salcido DD, Menegazzi JJ. Conceptual models of coronary perfusion pressure and their relationship to defibrillation success in a porcine model of prolonged out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83:900–906.
41. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, Nowak RM. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1990;263:1106–1113.
42. Friess SH, Sutton RM, Bhalala U, Maltese MR, Naim MY, Bratinov G, Weiland TR, Garuccio M, Nadkarni VM, Becker LB, Berg RA. Hemodynamic directed cardiopulmonary resuscitation improves short-term survival from ventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2013;41:2698–2704.
43. Berg RA, Sanders AB, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich JW, Porter ME, Ewy GA. Adverse hemodynamic effects of interrupting chest compressions for rescue breathing during cardiopulmonary resuscitation for ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circulation*. 2001;104:2465–2470.
44. Idris AH, Guffey D, Pepe PE, Brown SP, Brooks SC, Callaway CW, Christenson J, Davis DP, Daya MR, Gray R, Kudenchuk PJ, Larsen J, Lin S, Menegazzi JJ, Sheehan K, Sopko G, Stiell I, Nichol G, Aufderheide TP, Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Chest compression rates and survival following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2015;43:840–848.
45. Yannopoulos D, McKnite S, Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirralo RG, Benditt D, Lurie KG. Effects of incomplete chest wall decompression during cardiopulmonary resuscitation on coronary and cerebral perfusion pressures in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2005;64:363–372.

46. Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D, Östlund O, Silfverstolpe J, Lichtveld RA, Boomars R, Ahlstedt B, Skoog G, Kastberg R, Halliwell D, Box M, Herlitz J, Karlsten R. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the LINC randomized trial. *JAMA*. 2014;311:53–61.
47. Venturini JM, Retzer E, Estrada JR, Friant J, Beiser D, Edelson D, Paul J, Blair J, Nathan S, Shah AP. Mechanical chest compressions improve rate of return of spontaneous circulation and allow for initiation of percutaneous circulatory support during cardiac arrest in the cardiac catheterization laboratory. *Resuscitation*. 2017;115:56–60.
48. Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, Swor RA, Terry M, Bobrow BJ, Gazmuri RJ, Travers AH, Rea T. Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132:S414–435.
49. Bobrow BJ, Spaite DW, Berg RA, Stolz U, Sanders AB, Kern KB, Vadeboncoeur TF, Clark LL, Gallagher JV, Stapczynski JS, LoVecchio F, Mullins TJ, Humble WO, Ewy GA. Chest compression-only CPR by lay rescuers and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2010;304:1447–1454.
50. Svensson L, Bohm K, Castrèn M, Pettersson H, Engerström L, Herlitz J, Rosenqvist M. Compression-only CPR or standard CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2010;363:434–442.
51. Hüpfl M, Selig HF, Nagele P. Chest-compression-only versus standard cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2010;376:1552–1557.
52. Yannopoulos D, Tang W, Roussos C, Aufderheide TP, Idris AH, Lurie KG. Reducing ventilation frequency during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Respir Care*. 2005;50:628–635.
53. O'Neill JF, Deakin CD. Do we hyperventilate cardiac arrest patients? *Resuscitation*. 2007;73:82–85.
54. Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2004;32:S345–351.
55. Andersen LW, Granfeldt A, Callaway CW, Bradley SM, Soar J, Nolan JP, Kurth T, Donnino MW, American Heart Association's Get With The Guidelines–Resuscitation Investigators. Association Between Tracheal Intubation During Adult In-Hospital Cardiac Arrest and Survival. *JAMA*. 2017;317:494–506.
56. Kang K, Kim T, Ro YS, Kim YJ, Song KJ, Shin SD. Prehospital endotracheal intubation and survival after out-of-hospital cardiac arrest: results from the Korean nationwide registry. *Am J Emerg Med*. 2016;34:128–132.

57. Wang C-H, Chang W-T, Huang C-H, Tsai M-S, Yu P-H, Wang A-Y, Chen N-C, Chen W-J. The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation*. 2014;85:1142–1148.
58. Pirrallo RG, Aufderheide TP, Provo TA, Lurie KG. Effect of an inspiratory impedance threshold device on hemodynamics during conventional manual cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2005;66:13–20.
59. Plaisance P, Lurie KG, Vicaut E, Martin D, Gueugniaud P-Y, Petit J-L, Payen D. Evaluation of an impedance threshold device in patients receiving active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation for out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004;61:265–271.
60. Frascone RJ, Wayne MA, Swor RA, Mahoney BD, Domeier RM, Olinger ML, Tupper DE, Setum CM, Burkhart N, Klann L, Salzman JG, Wewerka SS, Yannopoulos D, Lurie KG, O'Neil BJ, Holcomb RG, Aufderheide TP. Treatment of non-traumatic out-of-hospital cardiac arrest with active compression decompression cardiopulmonary resuscitation plus an impedance threshold device. *Resuscitation*. 2013;84:1214–1222.
61. Lurie KG, Nemergut EC, Yannopoulos D, Sweeney M. The Physiology of Cardiopulmonary Resuscitation. *Anesth Analg*. 2016;122:767–783.
62. Niforopoulou P, Iacovidou N, Lelovas P, Karlis G, Papalois A, Siakavellas S, Spapis V, Kaparos G, Siafaka I, Xanthos T. Correlation of Impedance Threshold Device use during cardiopulmonary resuscitation with post-cardiac arrest Acute Kidney Injury. *Am J Emerg Med*. 2017;35:846–854.
63. Lurie KG, Yannopoulos D, McKnite SH, Herman ML, Idris AH, Nadkarni VM, Tang W, Gabrielli A, Barnes TA, Metzger AK. Comparison of a 10-breaths-per-minute versus a 2-breaths-per-minute strategy during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Respir Care*. 2008;53:862–870.
64. Debaty G, Shin SD, Metzger A, Kim T, Ryu HH, Rees J, McKnite S, Matsuura T, Lick M, Yannopoulos D, Lurie K. Tilting for perfusion: head-up position during cardiopulmonary resuscitation improves brain flow in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;87:38–43.
65. Ryu HH, Moore JC, Yannopoulos D, Lick M, McKnite S, Shin SD, Kim TY, Metzger A, Rees J, Tsangaris A, Debaty G, Lurie KG. The Effect of Head Up Cardiopulmonary Resuscitation on Cerebral and Systemic Hemodynamics. *Resuscitation*. 2016;102:29–34.
66. Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, Koster RW. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2002;54:31–36.
67. Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, Hansen SM, Malta Hansen C, Thorsteinsson K, Rajan S, Lippert F, Folke F, Gislason G, Køber L, Fonager K, Jensen SE, Gerds TA, Torp-Pedersen C, Rasmussen BS. Bystander Efforts and 1-Year Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2017;376:1737–1747.

68. Emmerson AC, Whitbread M, Fothergill RT. Double sequential defibrillation therapy for out-of-hospital cardiac arrests: The London experience. *Resuscitation*. 2017;117:97–101.
69. El Tawil C, Mrad S, Khishfe BF. Double sequential defibrillation for refractory ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med*. 2017;
70. Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Epinephrine in Cardiac Arrest. *J Emerg Med*. 2017;52:809–814.
71. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Daviaud F, Morichau-Beauchant T, Rosencher J, Marijon E, Carli P, Jouven X, Rea TD, Cariou A. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2360–2367.
72. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, Rea T, Nichol G, Morrison LJ, Leroux B, Vaillancourt C, Wittwer L, Callaway CW, Christenson J, Egan D, Ornato JP, Weisfeldt ML, Stiell IG, Idris AH, Aufderheide TP, Dunford JV, Colella MR, Vilke GM, Brienza AM, Desvigne-Nickens P, Gray PC, Gray R, Seals N, Straight R, Dorian P, Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2016;374:1711–1722.
73. Naim MY, Sutton RM, Friess SH, Bratinov G, Bhalala U, Kilbaugh TJ, Lampe JW, Nadkarni VM, Becker LB, Berg RA. Blood Pressure- and Coronary Perfusion Pressure-Targeted Cardiopulmonary Resuscitation Improves 24-Hour Survival From Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. *Crit Care Med*. 2016;44:e1111–e1117.
74. Friess SH, Sutton RM, French B, Bhalala U, Maltese MR, Naim MY, Bratinov G, Arciniegas Rodriguez S, Weiland TR, Garuccio M, Nadkarni VM, Becker LB, Berg RA. Hemodynamic directed CPR improves cerebral perfusion pressure and brain tissue oxygenation. *Resuscitation*. 2014;85:1298–1303.
75. Sutton RM, Friess SH, Maltese MR, Naim MY, Bratinov G, Weiland TR, Garuccio M, Bhalala U, Nadkarni VM, Becker LB, Berg RA. Hemodynamic-directed cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:983–986.
76. Bellezzo JM, Shinar Z, Davis DP, Jaski BE, Chillcott S, Stahovich M, Walker C, Baradaran S, Dembitsky W. Emergency physician-initiated extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2012;83:966–970.
77. Sutton RM, French B, Meaney PA, Topjian AA, Parshuram CS, Edelson DP, Schexnayder S, Abella BS, Merchant RM, Bembea M, Berg RA, Nadkarni VM, American Heart Association's Get With The Guidelines–Resuscitation Investigators. Physiologic monitoring of CPR quality during adult cardiac arrest: A propensity-matched cohort study. *Resuscitation*. 2016;106:76–82.
78. Ahrens T, Schallom L, Bettorf K, Ellner S, Hurt G, O'Mara V, Ludwig J, George W, Marino T, Shannon W. End-tidal carbon dioxide measurements as a prognostic indicator of outcome in cardiac arrest. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses*. 2001;10:391–398.

79. Sheak KR, Wiebe DJ, Leary M, Babaeizadeh S, Yuen TC, Zive D, Owens PC, Edelson DP, Daya MR, Idris AH, Abella BS. Quantitative relationship between end-tidal carbon dioxide and CPR quality during both in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;89:149–154.
80. Pokorná M, Necas E, Kratochvíl J, Skripský R, Andrlík M, Franek O. A sudden increase in partial pressure end-tidal carbon dioxide (P(ET)CO<sub>2</sub>) at the moment of return of spontaneous circulation. *J Emerg Med*. 2010;38:614–621.
81. Harjanto S, Na MXB, Hao Y, Ng YY, Doctor N, Goh ES, Leong BS-H, Gan HN, Chia MYC, Tham LP, Cheah SO, Shahidah N, Ong MEH, PAROS study group. A before-after interventional trial of dispatcher-assisted cardio-pulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrests in Singapore. *Resuscitation*. 2016;102:85–93.
82. Marijon E, Bougouin W, Tafflet M, Karam N, Jost D, Lamhaut L, Beganton F, Pelloux P, Degrange H, Béal G, Tourtier J-P, Hagège AA, Le Heuzey J-Y, Desnos M, Dumas F, Spaulding C, Celermajer DS, Cariou A, Jouven X. Population movement and sudden cardiac arrest location. *Circulation*. 2015;131:1546–1554.
83. Boutilier JJ, Brooks SC, Janmohamed A, Byers A, Buick JE, Zhan C, Schoellig AP, Cheskes S, Morrison LJ, Chan TCY, Rescu Epistry Investigators. Optimizing a Drone Network to Deliver Automated External Defibrillators. *Circulation*. 2017;135:2454–2465.
84. Claesson A, Bäckman A, Ringh M, Svensson L, Nordberg P, Djärv T, Hollenberg J. Time to Delivery of an Automated External Defibrillator Using a Drone for Simulated Out-of-Hospital Cardiac Arrests vs Emergency Medical Services. *JAMA*. 2017;317:2332–2334.
85. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche J-D, Carli P, Mira J-P, Nolan J, Cariou A. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med*. 2013;39:1972–1980.
86. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empana J-P, Carli P, Mira J-P, Jouven X, Spaulding C. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:200–207.
87. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997;336:1629–1633.
88. Bougouin W, Aissaoui N, Combes A, Deye N, Lamhaut L, Jost D, Maupain C, Beganton F, Bouglé A, Karam N, Dumas F, Marijon E, Jouven X, Cariou A, SDEC Investigators. Post-cardiac arrest shock treated with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: An observational study and propensity-score analysis. *Resuscitation*. 2017;110:126–132.

89. Camuglia AC, Randhawa VK, Lavi S, Walters DL. Cardiac catheterization is associated with superior outcomes for survivors of out of hospital cardiac arrest: review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2014;85:1533–1540.
90. Sideris G, Magkoutis N, Sharma A, Rees J, McKnite S, Caldwell E, Sarraf M, Henry P, Lurie K, Garcia S, Yannopoulos D. Early coronary revascularization improves 24h survival and neurological function after ischemic cardiac arrest. A randomized animal study. *Resuscitation*. 2014;85:292–298.
91. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Stent for Life (SFL) Group. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2014;10:31–37.
92. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin CD, Bottiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015;95:202–222.
93. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557–563.
94. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549–556.
95. Janata A, Weihs W, Bayegan K, Schratter A, Holzer M, Behringer W, Schock RB, Losert UM, Springler G, Schmidt P, Sterz F. Therapeutic hypothermia with a novel surface cooling device improves neurologic outcome after prolonged cardiac arrest in swine. *Crit Care Med*. 2008;36:895–902.
96. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, Vivien B, Varenne O, Carli P, Jouven X, Empana J-P, Cariou A. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation*. 2011;123:877–886.
97. Hägerdal M, Harp J, Nilsson L, Siesjö BK. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *J Neurochem*. 1975;24:311–316.
98. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, Juvonen TS, Klein JJ, Spielvogel D, Ergin MA, Griep RB. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1895–1899; discussion 1919–1921.
99. Tissier R, Couvreur N, Ghaleh B, Bruneval P, Lidouren F, Morin D, Zini R, Bize A, Chenoune M, Belair M-F, Mandet C, Douheret M, Dubois-Rande J-L, Parker JC, Cohen MV, Downey JM, Berdeaux A. Rapid cooling preserves the ischaemic myocardium against

mitochondrial damage and left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2009;83:345–353.

100. Fan J, Cai S, Zhong H, Cao L, Hui K, Xu M, Duan M, Xu J. Therapeutic hypothermia attenuates global cerebral reperfusion-induced mitochondrial damage by suppressing dynamin-related protein 1 activation and mitochondria-mediated apoptosis in a cardiac arrest rat model. *Neurosci Lett.* 2017;647:45–52.

101. Nozari A, Safar P, Stezoski SW, Wu X, Kostelnik S, Radovsky A, Tisherman S, Kochanek PM. Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation.* 2006;113:2690–2696.

102. Uray T, Malzer R, Vienna Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial. *Resuscitation.* 2008;77:331–338.

103. Kim F, Nichol G, Maynard C, Hallstrom A, Kudenchuk PJ, Rea T, Copass MK, Carlom D, Deem S, Longstreth WT, Olsufka M, Cobb LA. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2014;311:45–52.

104. Bernard SA, Smith K, Finn J, Hein C, Grantham H, Bray JE, Deasy C, Stephenson M, Williams TA, Straney LD, Brink D, Larsen R, Cotton C, Cameron P. Induction of Therapeutic Hypothermia During Out-of-Hospital Cardiac Arrest Using a Rapid Infusion of Cold Saline: The RINSE Trial (Rapid Infusion of Cold Normal Saline). *Circulation.* 2016;134:797–805.

105. Yu T, Barbut D, Ristagno G, Cho JH, Sun S, Li Y, Weil MH, Tang W. Survival and neurological outcomes after nasopharyngeal cooling or peripheral vein cold saline infusion initiated during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2010;38:916–921.

106. Riter HG, Brooks LA, Pretorius AM, Ackermann LW, Kerber RE. Intra-arrest hypothermia: both cold liquid ventilation with perfluorocarbons and cold intravenous saline rapidly achieve hypothermia, but only cold liquid ventilation improves resumption of spontaneous circulation. *Resuscitation.* 2009;80:561–566.

107. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 2009;133:223–228.

108. Tsai M-S, Barbut D, Wang H, Guan J, Sun S, Inderbitzen B, Weil MH, Tang W. Intra-arrest rapid head cooling improves postresuscitation myocardial function in comparison with delayed postresuscitation surface cooling. *Crit Care Med.* 2008;36:S434–439.

109. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent J-L, Desruelles D, Eichwede F, Mols P, Schwab T, Vergnion M, Storm C, Pesenti A, Pachl J, Guérisse F, Elste T, Roessler M, Fritz H, Durnez P, Busch H-J, Inderbitzen B, Barbut D. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation.* 2010;122:729–736.

110. Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, Janata A, Arrich J, Holzer M, Losert H. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation*. 2011;82:1162–1167.
111. Testori C, Sterz F, Holzer M, Losert H, Arrich J, Herkner H, Krizanac D, Wallmüller C, Stratil P, Schober A, Hörburger D, Stöckl M, Weiser C, Uray T. The beneficial effect of mild therapeutic hypothermia depends on the time of complete circulatory standstill in patients with cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83:596–601.
112. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L’Huillier I, Aupetit J-F, Bonnefoy E, Finet G, André-Fouët X, Ovize M. Postconditioning the human heart. *Circulation*. 2005;112:2143–2148.
113. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Macia C, Raczka F, Sportouch C, Gahide G, Finet G, André-Fouët X, Revel D, Kirkorian G, Monassier J-P, Derumeaux G, Ovize M. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;359:473–481.
114. Segal N, Matsuura T, Caldwell E, Sarraf M, McKnite S, Zviman M, Aufderheide TP, Halperin HR, Lurie KG, Yannopoulos D. Ischemic postconditioning at the initiation of cardiopulmonary resuscitation facilitates functional cardiac and cerebral recovery after prolonged untreated ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2012;83:1397–1403.
115. Riess ML, Matsuura TR, Bartos JA, Bienengraeber M, Aldakkak M, McKnite SH, Rees JN, Aufderheide TP, Sarraf M, Neumar RW, Yannopoulos D. Anaesthetic Postconditioning at the Initiation of CPR Improves Myocardial and Mitochondrial Function in a Pig Model of Prolonged Untreated Ventricular Fibrillation. *Resuscitation*. 2014;85:1745–1751.
116. Cour M, Abrial M, Jahandiez V, Loufouat J, Belaïdi E, Gharib A, Varennes A, Monneret G, Thibault H, Ovize M, Argaud L. Ubiquitous protective effects of cyclosporine A in preventing cardiac arrest-induced multiple organ failure. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2014;117:930–936.
117. Cour M, Loufouat J, Paillard M, Augeul L, Goudable J, Ovize M, Argaud L. Inhibition of mitochondrial permeability transition to prevent the post-cardiac arrest syndrome: a pre-clinical study. *Eur Heart J*. 2011;32:226–235.
118. Argaud L, Cour M, Dubien P-Y, Giraud F, Jossan C, Riche B, Hernu R, Darmon M, Poncelin Y, Tchénio X, Quenot J-P, Freysz M, Kamga C, Beuret P, Usseglio P, Badet M, Anette B, Chaulier K, Alasan E, Sadoune S, Bobbia X, Zéni F, Gueugniaud P-Y, Robert D, Roy P, Ovize M, CYRUS Study Group. Effect of Cyclosporine in Nonshockable Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The CYRUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:557–565.
119. Kumral A, Uysal N, Tugyan K, Sonmez A, Yilmaz O, Gokmen N, Kiray M, Genc S, Duman N, Koroglu TF, Ozkan H, Genc K. Erythropoietin improves long-term spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Behav Brain Res*. 2004;153:77–86.

120. Vasileiou PVS, Xanthos T, Barouxis D, Pantazopoulos C, Papalois AE, Lelovas P, Kotsilianou O, Pliatsika P, Kouskouni E, Iacovidou N. Erythropoietin administration facilitates return of spontaneous circulation and improves survival in a pig model of cardiac arrest. *Am J Emerg Med.* 2014;32:871–877.
121. Cariou A, Deye N, Vivien B, Richard O, Pichon N, Bourg A, Huet L, Buleon C, Frey J, Asfar P, Legriel S, Narcisse S, Mathonnet A, Cravoisy A, Dequin P-F, Wiel E, Razazi K, Daubin C, Kimmoun A, Lamhaut L, Marx J-S, de la Garanderie DP, Ecollan P, Combes A, Spaulding C, Barat F, Ben Boutieb M, Coste J, Chiche J-D, Pène F, Mira J-P, Treluyer J-M, Hermine O, Carli P, Epo-ACR-02 Study Group. Early High-Dose Erythropoietin Therapy After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:40–49.
122. Goldberger ZD, Chan PS, Berg RA, Kronick SL, Cooke CR, Lu M, Banerjee M, Hayward RA, Krumholz HM, Nallamothu BK. Duration of resuscitation efforts and subsequent survival after in-hospital cardiac arrest. *Lancet.* 2012;380:1473.
123. Bossaert LL, Perkins GD, Askitopoulou H, Raffay VI, Greif R, Haywood KL, Mentzelopoulos SD, Nolan JP, Van de Voorde P, Xanthos TT, ethics of resuscitation and end-of-life decisions section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 11. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation.* 2015;95:302–311.
124. Lamhaut L, Hutin A, Deutsch J, Raphalen J-H, Jouffroy R, Orsini J-P, Baud F, Carli P. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (ECPR) in the Prehospital Setting: An Illustrative Case of ECPR Performed in the Louvre Museum. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir.* 2017;1–4.
125. Goto Y, Funada A, Goto Y. Relationship Between the Duration of Cardiopulmonary Resuscitation and Favorable Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Prospective, Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002819.
126. Böttiger BW, Arntz H-R, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V, TROICA Trial Investigators, European Resuscitation Council Study Group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2008;359:2651–2662.
127. Latsios G, Antonopoulos A, Vogiatzakis N, Melidi E, Koufakis N, Toutouzas K, Papaioannou S, Tsiamis E, Tousoulis D. Successful primary PCI during prolonged continuous cardiopulmonary resuscitation with an automated chest compression device (AutoPulse). *Int J Cardiol.* 2016;225:258–259.
128. Martin GB, Rivers EP, Paradis NA, Goetting MG, Morris DC, Nowak RM. Emergency department cardiopulmonary bypass in the treatment of human cardiac arrest. *Chest.* 1998;113:743–751.
129. Lamhaut L, Jouffroy R, Soldan M, Phillippe P, Deluze T, Jaffry M, Dagrón C, Vivien B, Spaulding C, An K, Carli P. Safety and feasibility of prehospital extra corporeal life

support implementation by non-surgeons for out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:1525–1529.

130. Chen Y-S, Lin J-W, Yu H-Y, Ko W-J, Jerng J-S, Chang W-T, Chen W-J, Huang S-C, Chi N-H, Wang C-H, Chen L-C, Tsai P-R, Wang S-S, Hwang J-J, Lin F-Y. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet*. 2008;372:554–561.

131. Johnson NJ, Acker M, Hsu CH, Desai N, Vallabhajosyula P, Lazar S, Horak J, Wald J, McCarthy F, Rame E, Gray K, Perman SM, Becker L, Cowie D, Grossestreuer A, Smith T, Gaijeski DF. Extracorporeal life support as rescue strategy for out-of-hospital and emergency department cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:1527–1532.

132. Tissier R, Giraud S, Quellard N, Fernandez B, Lidouren F, Darbera L, Kohlhauer M, Pons S, Chenoune M, Bruneval P, Goujon J-M, Ghaleh B, Berdeaux A, Hauet T. Kidney protection by hypothermic total liquid ventilation after cardiac arrest in rabbits. *Anesthesiology*. 2014;120:861–869.

133. Niemann CU, Feiner J, Swain S, Bunting S, Friedman M, Crutchfield M, Broglio K, Hirose R, Roberts JP, Malinoski D. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *N Engl J Med*. 2015;373:405–414.

134. Staffey KS, Dendi R, Brooks LA, Pretorius AM, Ackermann LW, Zamba KD, Dickson E, Kerber RE. Liquid ventilation with perfluorocarbons facilitates resumption of spontaneous circulation in a swine cardiac arrest model. *Resuscitation*. 2008;78:77–84.

135. Spinelli E, Davis RP, Ren X, Sheth PS, Tooley TR, Iyengar A, Sowell B, Owens GE, Bocks ML, Jacobs TL, Yang LJ, Stacey WC, Bartlett RH, Rojas-Peña A, Neumar RW. Thrombolytic-Enhanced Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation After Prolonged Cardiac Arrest. *Crit Care Med*. 2016;44:e58–69.

136. Chenoune M, Lidouren F, Adam C, Pons S, Darbera L, Bruneval P, Ghaleh B, Zini R, Dubois-Randé J-L, Carli P, Vivien B, Ricard J-D, Berdeaux A, Tissier R. Ultrafast and whole-body cooling with total liquid ventilation induces favorable neurological and cardiac outcomes after cardiac arrest in rabbits. *Circulation*. 2011;124:901–911, 1–7.

137. Reynolds JC, Salcido DD, Sundermann ML, Koller AC, Menegazzi JJ. Extracorporeal life support during cardiac arrest resuscitation in a porcine model of ventricular fibrillation. *J Extra Corpor Technol*. 2013;45:33–39.

138. Hong S-B, Koh Y, Shim T-S, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Lim C-M. Physiologic characteristics of cold perfluorocarbon-induced hypothermia during partial liquid ventilation in normal rabbits. *Anesth Analg*. 2002;94:157–162, table of contents.

139. Harris SB, Darwin MG, Russell SR, O'Farrell JM, Fletcher M, Wowk B. Rapid (0.5 degrees C/min) minimally invasive induction of hypothermia using cold perfluorochemical lung lavage in dogs. *Resuscitation*. 2001;50:189–204.

140. Dias SA, Berdeaux A, Darrasse L, Demanese M, Rochefort L de, Filoche M, Ghaleh B, Hutin A, Isabey D, Kunc T, Lidouren F, Lotteau L, Louis B, Tissier R. ABYSS: Therapeutic hypothermia by total liquid ventilation following cardiac arrest and resuscitation. */data/revues/19590318/v36i2/S1959031815000329/* [Internet]. 2015 [cited 2017 Sep 29]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/960208>
141. Kohlhauer M, Berdeaux A, Kerber RE, Micheau P, Ghaleh B, Tissier R. Liquid Ventilation for the Induction of Ultrafast Hypothermia in Resuscitation Sciences: A Review. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2016;6:63–70.
142. Jiang L, Yu C, Ma L, He J, Ni C, Wang Q. The hemodynamic effect of total liquid ventilation in piglets with reduced cardiac function after cardiopulmonary bypass. *Artif Organs.* 2011;35:737–741.
143. Kohlhauer M, Lidouren F, Remy-Jouet I, Mongardon N, Adam C, Bruneval P, Hocini H, Levy Y, Blengio F, Carli P, Vivien B, Ricard J-D, Micheau P, Walti H, Nadeau M, Robert R, Richard V, Mulder P, Maresca D, Demené C, Pernot M, Tanter M, Ghaleh B, Berdeaux A, Tissier R. Hypothermic Total Liquid Ventilation Is Highly Protective Through Cerebral Hemodynamic Preservation and Sepsis-Like Mitigation After Asphyxial Cardiac Arrest. *Crit Care Med.* 2015;43:e420–430.
144. Tissier R, Hamanaka K, Kuno A, Parker JC, Cohen MV, Downey JM. Total liquid ventilation provides ultra-fast cardioprotective cooling. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:601–605.
145. Darbera L, Chenoune M, Lidouren F, Kohlhauer M, Adam C, Bruneval P, Ghaleh B, Dubois-Randé J-L, Carli P, Vivien B, Ricard J-D, Berdeaux A, Tissier R. Hypothermic liquid ventilation prevents early hemodynamic dysfunction and cardiovascular mortality after coronary artery occlusion complicated by cardiac arrest in rabbits. *Crit Care Med.* 2013;41:e457–465.
146. Mongardon N, Kohlhauer M, Lidouren F, Hauet T, Giraud S, Hutin A, Costes B, Barau C, Bruneval P, Micheau P, Cariou A, Dhonneur G, Berdeaux A, Ghaleh B, Tissier R. A Brief Period of Hypothermia Induced by Total Liquid Ventilation Decreases End-Organ Damage and Multiorgan Failure Induced by Aortic Cross-Clamping. *Anesth Analg.* 2016;123:659–669.
147. Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, Wedel MK, Tütüncü AS, Slutsky AS. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:882–889.
148. Richardson ASC, Schmidt M, Bailey M, Pellegrino VA, Rycus PT, Pilcher DV. ECMO Cardio-Pulmonary Resuscitation (ECPR), trends in survival from an international multicentre cohort study over 12-years. *Resuscitation.* 2017;112:34–40.
149. Yam N, McMullan DM. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Ann Transl Med.* 2017;5:72.

150. Angelos MG, Ward KR, Hobson J, Beckley PD. Organ blood flow following cardiac arrest in a swine low-flow cardiopulmonary bypass model. *Resuscitation*. 1994;27:245–254.
151. Angelos MG, Gaddis M, Gaddis G, Leasure JE. Cardiopulmonary bypass in a model of acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 1990;19:874–880.
152. Barsan WG, Levy RC. Experimental design for study of cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Ann Emerg Med*. 1981;10:135–137.
153. Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, Asai Y, Yokota H, Nara S, Hase M, Tahara Y, Atsumi T, SAVE-J Study Group. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation*. 2014;85:762–768.
154. Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Kurisu S, Nakama Y, Dai K, Takayuki O, Ikenaga H, Morimoto Y, Ejiri K, Oda N. Assessment of outcomes and differences between in- and out-of-hospital cardiac arrest patients treated with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support. *Resuscitation*. 2010;81:968–973.
155. Dennis M, McCanny P, D’Souza M, Forrest P, Burns B, Lowe DA, Gattas D, Scott S, Bannon P, Granger E, Pye R, Totaro R, Sydney ECMO Research Interest Group. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory cardiac arrest: A multicentre experience. *Int J Cardiol*. 2017;231:131–136.
156. Lamhaut L, Hutin A, Puymirat E, Jouan J, Raphalen J-H, Jouffroy R, Jaffry M, Dagrón C, An K, Dumas F, Marijon E, Bougouin W, Tourtier J-P, Baud F, Jouven X, Danchin N, Spaulding C, Carli P. A Pre-Hospital Extracorporeal Cardio Pulmonary Resuscitation (ECPR) strategy for treatment of refractory out hospital cardiac arrest: An observational study and propensity analysis. *Resuscitation*. 2017;117:109–117.
157. Bobrow BJ, Zuercher M, Ewy GA, Clark L, Chikani V, Donahue D, Sanders AB, Hilwig RW, Berg RA, Kern KB. Gasping during cardiac arrest in humans is frequent and associated with improved survival. *Circulation*. 2008;118:2550–2554.
158. Corsi F, Lebreton G, Bréchet N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet J-L, Luyt C-E, Leprince P, Chastre J, Combes A, Schmidt M. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Lond Engl*. 2017;21:76.
159. Yannopoulos D, Bartos JA, Martin C, Raveendran G, Missov E, Conterato M, Frascione RJ, Trembley A, Sipprell K, John R, George S, Carlson K, Brunsvold ME, Garcia S, Aufderheide TP. Minnesota Resuscitation Consortium’s Advanced Perfusion and Reperfusion Cardiac Life Support Strategy for Out-of-Hospital Refractory Ventricular Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.
160. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, Smith K, Walker T, Sheldrake J, Hockings L, Shaw J, Duffy SJ, Burrell A, Cameron P, Smit DV, Kaye DM. Refractory cardiac arrest treated with

mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation*. 2015;86:88–94.

161. Conahan TJ, Schwartz AJ, Geer RT. Percutaneous catheter introduction: the Seldinger technique. *JAMA*. 1977;237:446–447.

162. Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P, Motsch J, Martin E. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation*. 2001;103:2694–2698.

163. Calderon LM, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC, Post Cardiac Arrest Service. Combining NSE and S100B with clinical examination findings to predict survival after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:1025–1029.

164. Hutin A, Lidouren F, Kohlhauer M, Lotteau L, Seemann A, Mongardon N, Renaud B, Isabey D, Carli P, Vivien B, Ricard J-D, Hauet T, Kerber RE, Berdeaux A, Ghaleh B, Tissier R. Total liquid ventilation offers ultra-fast and whole-body cooling in large animals in physiological conditions and during cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;93:69–73.

165. Nadeau M, Micheau P, Robert R, Avoine O, Tissier R, Germim PS, Walti H. Control of rapid hypothermia induction by total liquid ventilation: preliminary results. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2013;2013:3757–3760.

166. Hutin A, Lamhaut L, Lidouren F, Kohlhauer M, Mongardon N, Carli P, Berdeaux A, Ghaleh B, Tissier R. Early Coronary Reperfusion Facilitates Return of Spontaneous Circulation and Improves Cardiovascular Outcomes After Ischemic Cardiac Arrest and Extracorporeal Resuscitation in Pigs. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.

167. Jablonowski R, Engblom H, Kanski M, Nordlund D, Koul S, van der Pals J, Englund E, Heiberg E, Erlinge D, Carlsson M, Arheden H. Contrast-Enhanced CMR Overestimates Early Myocardial Infarct Size: Mechanistic Insights Using ECV Measurements on Day 1 and Day 7. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1379–1389.

168. Kuroki N, Abe D, Iwama T, Suzuki K, Sugiyama K, Akashi A, Hamabe Y, Aonuma K, Sato A. Association between delay to coronary reperfusion and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2017;

169. Nadeau M, Sage M, Kohlhauer M, Mousseau J, Vandamme J, Fortin-Pellerin E, Praud J-P, Tissier R, Walti H, Micheau P. Optimal Control of Inspired Perfluorocarbon Temperature for Ultrafast Hypothermia Induction by Total Liquid Ventilation in Adult Patient Model. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;

170. Boddicker KA, Zhang Y, Zimmerman MB, Davies LR, Kerber RE. Hypothermia improves defibrillation success and resuscitation outcomes from ventricular fibrillation. *Circulation*. 2005;111:3195–3201.

171. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1995;27:2893–2894.

172. Daneshmand MA, Milano CA. ECMO: 40 Years Later. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2017;
173. Yang F, Jia Z, Xing J, Wang Z, Liu Y, Hao X, Jiang C, Wang H, Jia M, Hou X. Effects of intra-aortic balloon pump on cerebral blood flow during peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Transl Med*. 2014;12:106.
174. Metzger AK, Herman M, McKnite S, Tang W, Yannopoulos D. Improved cerebral perfusion pressures and 24-hr neurological survival in a porcine model of cardiac arrest with active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation and augmentation of negative intrathoracic pressure. *Crit Care Med*. 2012;40:1851–1856.

Title: **Experimental investigation of refractory cardiac arrest in swine: evaluation of new therapeutic strategies**

**Name:** Alice HUTIN

**Summary:**

Out of hospital cardiac arrest (CA) is a major public health issue, despite the implementation of a “chain of survival”. Resuscitation durations are often extended with irreversible organ damage and poor outcome. Frequently, conventional care does not allow the return of spontaneous circulation, leading to a refractory CA, with the need for advanced therapeutic care. The general objective of this work was to evaluate new therapeutic strategies in the management of refractory cardiac arrest. We studied two experimental strategies in swine, involving ultrafast cooling with total liquid ventilation or extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in a CA of ischemic origin.

As a first step, we evaluated the feasibility of ultra-fast therapeutic hypothermia using total liquid ventilation (TLV) in swine. This approach involves perfluorocarbon instillation in the lungs to induce ultra-fast cooling. The lungs are thus used as a heat exchanger, while maintaining normal gas exchanges. In previous studies, the laboratory has shown that TLV could reduce blood temperature to 32°C in less than 10 minutes in rabbits. The objective of this study was to determine if TLV could lead to ultra-fast cooling in swine. We first studied the cooling capacity of hypothermic TLV in beating heart pigs, and then during ventricular fibrillation with prolonged chest compressions. In physiological conditions, in “beating heart” animals, the target temperature of 34°C was obtained in less than 10 min in the whole body. In prolonged resuscitation of refractory CA, whole body cooling was also rapidly obtained, within less than 25 min. TLV did not alter the hemodynamic effect of cardiac compressions, suggesting further use of this “intra-resuscitation” cooling in order to increase chances of defibrillation or for organ preservation for the purpose of organ donation.

As a second step, we addressed the subject of ischemic refractory CA treated by extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR). Our objective was to evaluate the importance of early coronary reperfusion in this situation, i.e., its impact on hemodynamic status and chances of defibrillation. After anesthesia and surgical preparation, animals were submitted to a coronary occlusion followed by 5 min of CA by ventricular fibrillation. Conventional cardiopulmonary resuscitation was then initiated and followed by extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. We compared the effect of early versus late reperfusion, i.e., reperfusion after 20 or 120 min of ECPR. Early reperfusion significantly increased chances of return to spontaneous circulation with limited shock status, increased cerebral perfusion and decreased infarct size. This confirms the need for early treatment of acute coronary syndrome if cardiac cause of CA is suspected, even in the situation of ECPR.

In conclusion, we have shown that TLV could provide ultra-fast whole body cooling, both in beating heart swine and during prolonged resuscitation. Secondly, early reperfusion in refractory ischemic CA treated by ECPR globally increases chances of return to spontaneous circulation and improves hemodynamic status.

**Titre :** Étude expérimentale de l'arrêt cardiaque réfractaire chez le porc : Nouvelles approches thérapeutiques

**Nom :** Alice HUTIN

**Résumé :**

L'arrêt cardiaque (AC) extrahospitalier est un problème majeur de santé publique, malgré la mise en place d'une véritable « chaîne de survie ». Les durées de réanimation sont souvent prolongées et aboutissent à des séquelles irréversibles avec un assombrissement dramatique du pronostic. Dans de nombreuses situations, l'AC ne parvient pas être réanimé avec les soins courants, laissant apparaître un AC « réfractaire » qui nécessite une prise en charge thérapeutique avancée. L'objectif général de ce travail de thèse était d'évaluer de nouvelles approches expérimentales pour la prise en charge de l'AC réfractaire. Nous avons étudié deux stratégies expérimentales chez le porc, consistant à induire une hypothermie ultra-rapide par ventilation liquide ou à mettre en place une assistance circulatoire au cours d'un AC d'origine ischémique.

Dans un premier travail, nous avons ainsi évalué la faisabilité d'une hypothermie thérapeutique ultra-rapide par ventilation liquidienne totale (VLT) chez le porc. Cette approche consiste à instiller des perfluorocarbones dans le poumon de façon à induire un refroidissement ultra-rapide. Le poumon est ainsi utilisé comme bio-échangeur thermique, tout en maintenant des échanges gazeux normaux. Dans des travaux préliminaires, le laboratoire a montré que la VLT permettait de réduire la température sanguine jusqu'à 32°C en moins de 10 minutes chez le lapin. Le but de notre étude était de déterminer si la VLT pouvait aussi permettre un refroidissement ultra-rapide chez le porc. L'effet de la VLT a ainsi été évalué dans un premier temps à cœur battant, puis à cœur arrêté sur un modèle d'arrêt cardiaque réfractaire bénéficiant d'une réanimation cardio-pulmonaire prolongée. Dans les conditions physiologiques « à cœur battant », la température de 34°C était atteinte en moins de 10 minutes dans tout l'organisme. Lors de la réanimation prolongée d'un AC réfractaire, le refroidissement corporel était également obtenu rapidement, en moins de 25 minutes, quel que soit le site de mesure de la température. La VLT n'altérait aucunement la qualité du massage cardiaque externe, suggérant un intérêt pour cette approche dans l'induction d'une hypothermie intra-AC, dans une perspective d'augmentation de l'efficacité des défibrillations ou de préservation d'organe.

Dans un deuxième travail, nous nous sommes intéressés à l'AC réfractaire compliquant un syndrome coronaire aigu, traité par assistance circulatoire extracorporelle. Notre but était d'évaluer l'importance de la revascularisation coronaire précoce dans cette situation chez le porc, c'est-à-dire son impact sur le statut hémodynamique et les chances de réanimation. Après anesthésie et instrumentation, les animaux ont ainsi été soumis à une occlusion coronaire, suivie d'un AC par fibrillation ventriculaire non traitée pendant 5 minutes. Ils ont ensuite bénéficié d'une réanimation cardio-pulmonaire de base puis d'une assistance circulatoire extracorporelle. Nous avons comparé les effets d'une revascularisation précoce à ceux d'une revascularisation tardive, c'est-à-dire d'une reperfusion 20 ou 120 min après le début de l'assistance circulatoire. La revascularisation coronaire précoce augmentait significativement les chances de reprise d'activité cardiaque spontanée, limitait l'état de choc, améliorait la perfusion cérébrale et limitait la taille d'infarctus. Cela montre bien l'importance d'une prise en charge rapide du syndrome coronarien en cas d'AC de cause cardiaque présumée, y compris dans une situation d'assistance circulatoire extracorporelle.

En conclusion, nous avons montré que la VLT permettait d'induire un refroidissement ultra-rapide dans l'ensemble de l'organisme, tant à cœur battant que pendant une réanimation prolongée. Par ailleurs, la revascularisation précoce d'un AC réfractaire ischémique traité par assistance circulatoire extracorporelle permettait d'améliorer globalement les chances de réanimation et le statut hémodynamique.