



**HAL**  
open science

# Effets hémodynamiques de l'Impella et de l'ECMO dans l'infarctus du myocarde : expérimentations animales

Guillaume Lebreton

## ► To cite this version:

Guillaume Lebreton. Effets hémodynamiques de l'Impella et de l'ECMO dans l'infarctus du myocarde : expérimentations animales. Cardiologie et système cardiovasculaire. Sorbonne Université, 2018. Français. NNT : 2018SORUS508 . tel-02997973

**HAL Id: tel-02997973**

**<https://theses.hal.science/tel-02997973>**

Submitted on 10 Nov 2020

**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.



**SORBONNE UNIVERSITE**

ECOLE DOCTORALE 394

Physiologie, physiopathologie et thérapeutique

*UMR 1166 / Biologie et pharmacologie du remodelage cardiovasculaire*

# **THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN SCIENCES**

**EFFETS HEMODYNAMIQUES DE L'IMPELLA ET DE  
L'ECMO DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE**

*Expérimentations animales*

par

**Guillaume LEBRETON**

Sous la direction du Pr Pascal LEPRINCE et du Pr Jean-Sébastien HULOT

Présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2018

Devant un jury composé de:

- Pr Alain COMBES, *Professeur des Universités, Président du jury.*
- Mme Cécile LEGALLAIS, *Directrice de recherche, rapporteuse.*
- Pr Alexandre OUATTARA, *Professeur des Universités, examinateur.*

- Pr Olivier VARENNE, *Professeur des Universités, rapporteur.*

*À Côme et Alicia,*

À  Except where otherwise noted, this work is licensed under *mes*  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>  
*parents et ma famille.*

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse et notamment mon directeur, Monsieur le professeur Pascal LEPRINCE, chevalier de la Légion d'honneur, pour son intérêt et son soutien, dans ce travail de recherche portant sur un sujet qu'il connaît si bien, mais aussi tout au long de ces années. Trouve en ces quelques lignes, cher Pascal, l'expression de ma reconnaissance, de mon amitié et de ma loyauté. Merci également à Monsieur le professeur Jean-Sébastien HULOT d'avoir accepté de codiriger cette thèse.

Mes remerciements vont également à Monsieur le professeur Alain COMBES qui me fait l'honneur de présider ce jury. Madame Cécile LEGALLAIS, directrice de recherche, et Monsieur le professeur Olivier VARENNE, ont accepté d'être rapporteurs de cette thèse, et je les en remercie très sincèrement. Un grand merci également à Monsieur le professeur Alexandre OUATTARA, qui dirige à Bordeaux des travaux semblables, d'avoir accepté d'être examinateur de cette thèse.

Ces travaux n'auraient pu être menés à bien sans la disponibilité et le soutien de Christoph NIX, Svenja BARTH et Andreas GOETZENISCH, et l'accueil chaleureux de l'équipe du laboratoire de chirurgie expérimentale de l'université catholique de Louvain, où ont été réalisés ces expérimentations. La disponibilité et les commentaires et suggestions de Monsieur le professeur Barth MEYNES, qui dirige ce laboratoire et connaît si bien cette thématique, ont été d'une grande aide dans la conduite de cette recherche.

Je tiens également à remercier Mourad KAROUIA, qui m'a orienté vers ce travail de recherche et m'a apporté son aide. Nos échanges et discussions sur le sujet, tout au long de ces années, ont été extrêmement aidantes dans la conduite de cette recherche. Merci également pour ta relecture, ainsi qu'à Reza TAVAKOLI pour la sienne. Vos remarques, commentaires et corrections, ont enrichi cette thèse.

Ces travaux n'auraient pas été possibles sans le concours d'ABIOMED qui m'a apporté un important soutien logistique, financier, et humain dans la conduite de cette recherche, sans chercher à en influencer les analyses ou les conclusions, pourtant pas tout à fait escomptées.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces derniers mois pour achever cette thèse. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>12</b>
<b>ETAT DE L'ART</b>	<b>16</b>
<b>PHYSIOPATHOLOGIE ET MECANIQUE CARDIOCIRCULATOIRES</b>	<b>16</b>
1. L'ISCHEMIE MYOCARDIQUE	16
Perfusion myocardique	16
Apport et consommation en oxygène du myocarde	18
De l'ischémie vers l'infarctus du myocarde	20
L'ischémie-reperfusion	21
2. FONCTION SYSTOLIQUE	25
La précharge	25
La postcharge	26
La contractilité myocardique	28
La fréquence cardiaque	28
La synchronisation	29
3. FONCTION DIASTOLIQUE	31
Le Remplissage du coeur	32
4. RELATION PRESSION – VOLUME	34
La courbe pression-Volume	34
Travail cardiaque	36
5. PERFUSION TISSULAIRE	37
Pression artérielle	37
Mécanismes régulateurs	38
<b>L'ASSISTANCE CIRCULATOIRE DANS L'INFARCTUS</b>	<b>39</b>

1. LES ASSISTANCES CIRCULATOIRES DE COURTE DUREE	39
L'ECMO	40
L'Impella	42
2. DECHARGE VENTRICULAIRE DANS L'ISCHEMIE MYOCARDIQUE	45
<b>EXPERIMENTATIONS ANIMALES</b>	<b>48</b>
<b>MODELE SUR LA BREBIS</b>	<b>50</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>51</b>
1. PROCEDURE OPERATOIRE	51
Anesthésie	51
Monitoring	51
Protocole opératoire	52
2. HEMODYNAMIQUE ET MECANIQUE VENTRICULAIRE	54
Monitoring hémodynamique	54
Catheter de Conductance	54
3. PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES	55
Numération Formule Sanguine et Hémostase	55
Ionogramme sanguin	55
Gazométries artérielle et veineuse	55
4. METABOLISME MYOCARDIQUE	56
5. EVALUATION DE LA TAILLE DE L'INFARCTUS	57
6. ANALYSES STATISTIQUES	57
<b>RESULTATS</b>	<b>58</b>
1. HEMODYNAMIQUE	58
2. PERFUSION TISSULAIRE	60
3. CONSOMMATION EN OXYGENE DU MYOCARDE (MVO <sub>2</sub> )	61
4. DEBIT CORONAIRE GAUCHE	62

5. TAILLE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE	63
<b>MODELE SUR LE PORC</b>	<b>65</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>66</b>
1. PROTOCOLE EXPERIMENTAL	66
2. PROCEDURE OPERATOIRE	67
Anesthésie	67
Protocole opératoire	69
3. DISPOSITIFS D'ASSISTANCE CIRCULATOIRE	73
Mise en place de l'Impella	73
Mise en place de l'ECLS	74
4. EVALUATION HEMODYNAMIQUE	74
Monitorage continu per opératoire	74
Catheter de Conductance	75
5. PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES	75
Numération Formule Sanguine et Hémostase	76
Ionogramme sanguin	76
Gazométries artérielle et veineuse	76
Conservation d'échantillons sérique et histologique	77
6. EVALUATION DE LA TAILLE DE L'INFARCTUS	77
7. ANALYSES STATISTIQUES	77
<b>RESULTATS</b>	<b>79</b>
1. INSTABILITE HEMODYNAMIQUE	79
2. ANALYSE DES DEBITS CARDIAQUE ET D'ASSISTANCE	81
3. EVOLUTION DES CONDITIONS DE CHARGE DU VENTRICULE GAUCHE	83
4. ESTIMATION DU TRAVAIL MYOCARDIQUE	90
5. TAILLE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE	97

6. BIOLOGIE	101
<b>DISCUSSION</b>	<b>104</b>
Synthèse des résultats	104
Effets de l'assistance sur les conditions de charge	104
Effets de l'assistance sur la taille de l'infarctus	109
Perfusion myocardique	111
Flux trans-pulmonaire	112
Quelle assistance pour l'infarctus du myocarde?	114
Limites du modèle	119
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	<b>122</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>126</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>148</b>
<b>ANNEXE1: BOUCLES PRESSION-VOLUME</b>	<b>148</b>
<b>ANNEXE 2 : COURBES INDIVIDUELLES D'IMPEDANCEMETRIE</b>	<b>159</b>
<b>ANNEXE 3: ESSAI « DOOR TO UNLOAD »</b>	<b>162</b>
<b>ANNEXE 4 : SYNOPSIS DU PHRC « ANCHOR »</b>	<b>165</b>
<b>ANNEXE 5 : MANUSCRIT</b>	<b>172</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b>	<b>197</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>	<b>198</b>
<b>INDEX</b>	<b>204</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

AAR: Aire à risque  
ACT: Activated cloated time.  
AHA: American Heart Association.  
Akt: Antiapoptotic kinase T.  
ANF: Atrial Natriuretic Factor  
ATP: Adénosine TriPhosphate  
BCPIA: Ballon de Contre Pulsion Intra Aortique.  
BE: Base Excess.  
Ca<sup>2+</sup>: Ion Calcium.  
CaCO<sub>2</sub> : Contenu artériel en Calcium.  
cHCO<sub>3</sub>: Concentration plasmatique en Bicarbonate.  
Cl<sup>-</sup>: ion Chlore.  
CPK: Creatine PhosphoKinase  
CtCO<sub>2</sub>: Concentration totale en CO<sub>2</sub>.  
CXCR4: Récepteur de chimiokine des lymphocytes X4.  
DC: Débit Cardiaque.  
DO<sub>2</sub>: Oxygen Delivery.  
DTU: Door to Unloading.  
ECG: Electrocardiogramme.  
ECLS: Extra Corporeal Life Support  
ECMO: Extra CO<sub>2</sub>proreal Membrane Oxygenation.  
EDP: End Diastolic Pressure (=PTDVG).  
EDPVR: End Diastolic Pressure Volume Relationship.  
EDV: End Diastolic Volume (=VTDVG).  
Erk1/2: Extracellular signa-regulated kinase 1/2.  
ESC: European Society of Cardiology.  
ESP: End Systolic Pressure (= PTSVG).  
ESPDR: End Systolic Pressure-Diameter Relation.  
ESPVR: End Systolic Pressure Volume Relationship.  
ESV: End Systolic Volume (=VTSVG).  
EtCO<sub>2</sub>: End tidal CO<sub>2</sub> (pression télé-expiratoire de CO<sub>2</sub>).

EW: External Work (travail externe).  
FC: Fréquence cardiaque.  
FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche.  
FiO<sub>2</sub>: Fraction d'oxygène inspiré  
Fr: French size (1/3 mm).  
GSK-3β: Glicogène Synthase kinase-3β  
Hb: Hémoglobine.  
IMP : Inosine monophosphate.  
K<sup>+</sup> : ion Potassium.  
LDH: Lactate déshydrogénase.  
mVO<sub>2</sub> : Consommation en oxygène du myocarde.  
Na<sup>+</sup>: Ion Sodium.  
NO: Monoxyde d'azote.  
PaCO<sub>2</sub>: Pression partielle artérielle en CO<sub>2</sub>.  
PAD : Pression artérielle diasolique.  
PAM : Pression artérielle moyenne.  
PaO<sub>2</sub> : Pression partielle artérielle en O<sub>2</sub>.  
PAPO : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion.  
PAS : Pression artérielle Systolique.  
PCWP: Pression capillaire pulmonaire.  
PE : Potential energy (énergie potentielle).  
pfHb: Hémoglobine libre plasmatique.  
POD : Pression de l'Oreillette Droite.  
PPC : Pression de perfusion coronaire.  
PRS : Pression de Remplissage Systémiques.  
PRSDW : Preload Recrutable Dimensional Stroke Work.  
PTDVG : Pression TeleDiastolique du VG  
PTSVG : Pression TéléSystolique du VG.  
PV loop : Boucle Pression Volume.  
PVA : Pressure-Volume Area.  
PVC: Pression Veineuse Centrale.  
ROS: reactive oxygen species.  
Rv: Résistances veineuses.  
SaO<sub>2</sub> : Saturation artérielle en Oxygène.

SCA : Syndrome Coronaire Aigu.  
SDF1- $\alpha$ : Stroma cell derived 1- $\alpha$   
STEMI : ST-Elevation myocardial infarction.  
SV: Stroke Volume (Volume d'éjection).  
SvO<sub>2</sub>: Saturation veineuse en Oxygène.?  
T°: Température.  
TCE : Travail Cardiaque externe.  
TCI : travail cardiaque interne.  
TNF $\alpha$  : Tumor Necrosis factor- $\alpha$   
TTC: Triphenyltetrazolinium chloride.  
VES : Volume d'éjection systolique.  
VG : Ventricule Gauche.  
VO<sub>2</sub> : Consommation en oxygène.  
VTDVG: Volume télédiastolique du VG.  
VTSVG : Volule Télésystolique du VG.  
 $\sigma$ : Tension pariétale.

# **INTRODUCTION**

# EFFETS HEMODYNAMIQUES DE L'IMPELLA ET DE L'ECMO DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

## *Expérimentations animales*

### INTRODUCTION

Malgré de nombreux progrès dans la prise en charge du syndrome coronarien, et notamment une réduction des délais de reperfusion, son taux de mortalité reste stable ces dernières années<sup>1-3</sup>, notamment en raison de la survenue d'un état de choc cardiogénique le compliquant. Celui-ci survient dans 8 à 12% des STEMI avec une mortalité de 40 à 50%<sup>4, 5</sup>. La physiopathologie de ce choc est particulière, et fait intervenir deux composantes : une hypoperfusion tissulaire périphérique, avec un certain degré de vasoplégie lié au syndrome inflammatoire, et une composante congestive (figure 1)<sup>6</sup>. Les principes de sa prise en charge reposent alors sur deux objectifs<sup>7</sup> : assurer une perfusion tissulaire satisfaisante et assurer une décharge efficace du ventricule gauche (réduction du volume ventriculaire, tension pariétale, ...). Jusqu'à récemment, l'arsenal thérapeutique de prise en charge de l'état de choc cardiogénique post-STEMI reposait principalement sur les agents vasoactifs et l'implantation d'un ballon de contre-pulsion intra-aortique (*Intra Aortique Balloon Pump* - IABP), sans avoir montré de bénéfice en termes de mortalité dans cette indication<sup>8-11</sup>.

L'étude SHOCK II<sup>10, 12</sup> a remis en cause la place du ballon de contre pulsion dans cette indication. Sur un essai contrôlé randomisé sur plus de 600 patients comparant le ballon de contre pulsion intra aortique au traitement médical dans le choc cardiogénique post STEMI, le ballon n'apportait pas de bénéfice en termes de survie<sup>10, 12</sup>. Même si cette étude a été critiquée en raison de problèmes méthodologiques et d'une mortalité plus basse (40%) que celle rapportée dans d'autres études<sup>8-11</sup>, cette étude a bouleversé les attitudes thérapeutiques face au syndrome coronarien aigu, amenant à reconsidérer la place même du BCPIA. La recommandation de son implantation a été rétrogradé d'une classe I à une classe

Ila aux Etats-Unis, et en Ilb en Europe<sup>13, 14</sup>. Aussi, les cliniciens se tournent désormais vers d'autres dispositifs d'assistance circulatoire de courte durée, sans toutefois disposer de niveaux de preuve élevés.

**Figure 1: Mécanismes physiopathologiques du choc cardiogénique (Hochman from Harrison's Principles of Internal Medicine) <sup>6</sup>.**

L'ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) est une technique d'assistance circulatoire périphérique permettant en quelques minutes de restaurer une perfusion et une oxygénation tissulaire. Cette technique s'est largement répandue ces dernières années avec le développement d'Unités Mobiles d'Assistance Circulatoires (UMAC)<sup>15-17</sup> notamment. Aussi l'ECMO a été largement utilisée dans le choc cardiogénique post-SCA, notamment en Europe, même si à ce jour peu de données sont disponibles dans cette indication<sup>7, 18</sup>. D'un point de vue hémodynamique, l'ECMO ne semble pourtant pas être la technique d'assistance circulatoire la plus adaptée à l'état de choc cardiogénique compliquant un SCA<sup>7, 18</sup>. En effet, l'ECMO, en aspirant le sang dans le compartiment veineux (oreillette droite) et en le réinjectant dans le compartiment artériel de manière rétrograde, augmente la post-charge du ventricule gauche<sup>19</sup>. Si l'ECMO permet de fournir une assistance circulatoire efficace, elle ne semble pas permettre en outre d'assurer une décharge ventriculaire efficace<sup>19, 20</sup>.

Les pompes axiales (Impella<sup>®</sup>), introduites par voie percutanée, aspirent le sang dans la cavité ventriculaire gauche et réinjectent le sang dans l'aorte<sup>21</sup>. Ces dispositifs génèrent un débit d'assistance pouvant aller jusqu'à 4L/min (Impella CP), mais permettent également d'assurer une décharge ventriculaire gauche<sup>19</sup>. Ce dispositif semblerait donc plus adapté que l'ECMO à l'état de choc cardiogénique compliquant un infarctus<sup>22</sup>. Par ailleurs, dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu, le dogme actuel consiste à revasculariser le plus rapidement possible<sup>1, 23</sup> le myocarde afin d'éviter l'infarctus du myocarde ou au moins en réduire la taille. De récents travaux suggèrent que dans l'ischémie myocardique, assurer une décharge ventriculaire gauche avant la revascularisation myocardique

semble avoir des effets bénéfiques et réduirait significativement la taille de l'infarctus<sup>24-27</sup>. Si ce fait se confirmait, cela remettrait en cause nos stratégies thérapeutiques actuelles, où la décharge ventriculaire n'est qu'exceptionnellement assurée avant revascularisation, puisque la place du BCPIA (qui assure une décharge ventriculaire sans générer de débit d'assistance<sup>28, 29</sup>) a été reconsidérée. De plus, cela inciterait à recommander l'usage de l'Impella CP plutôt que celui de l'ECMO dans le choc cardiogénique post-STEMI.

Afin d'apporter des éléments objectifs guidant le choix d'une technique par rapport à une autre, le but de notre recherche a consisté à évaluer les conséquences hémodynamiques de ces assistances dans l'infarctus du myocarde.

## **ETAT DE L'ART**

# ETAT DE L'ART

## PHYSIOPATHOLOGIE ET MÉCANIQUE CARDIOCIRCULATOIRES

### 1. L'Ischémie myocardique

#### Perfusion myocardique

Les artères coronaires naissent de l'aorte et sont donc soumis à un fort régime de pression et une importante pulsatilité. Dans leur trajet épigardique, ces artères ont un rôle de capacitance et d'amortissement de l'onde de choc systolique, et distribuent le sang dans leur collatérales qui plongent dans l'épaisseur myocardique. Ces artères proximales offrent de faibles résistances vasculaires à l'écoulement et subissent un contrôle neuro-humorale sympathique, parasympathique et endothéliale. Si ce contrôle neuro-humorale reste limité pour les vaisseaux proximaux, il est prépondérant pour les petites artères pré-artériolaires, qui représentent le tiers des résistances vasculaires coronaires, permettant ainsi de réguler le flux coronaire. Au repos, ces vaisseaux de résistance sont maintenus vaso-constrictés (tonus basal), aussi une vasodilatation permet une augmentation rapide de leur flux, et permet ainsi de maintenir le flux coronaire stable sur une large plage de pression (50 à 150 mmHg)<sup>30</sup>.

En distalité, les artérioles précapillaires, ont un trajet intramyocardique et présentent donc des résistances vasculaires élevées (la moitié des résistances vasculaires coronaires). La compression des artères intramyocardiques par la contraction musculaire en systole interrompt leur flux et donc la perfusion myocardique. Ceci est d'autant plus marqué que le tonus vasoconstricteur est levé. Il est à noter, que le sous endocarde est également impacté par la compression liée à la pression intraventriculaire. Sa perfusion est donc dépendante des conditions de charge du ventricule. En cas d'akinésie ventriculaire, la compression systolique n'est plus liée à la compression musculaire mais à la pression intraventriculaire<sup>31</sup>. Cette situation se trouve en clinique en cas de reperfusion d'une occlusion coronaire ou de perfusion d'un territoire infarci, où les pressions ventriculaires influenceront la perfusion de la zone de pénombre.

**Figure 2 : Variations du débit coronaire au cours de la contraction du ventricule gauche et du ventricule droit.<sup>32</sup>**

Le flux coronaire présente donc deux pics de perfusion systolique puis diastolique (figure 2). Cette perfusion biphasique est d'autant plus vraie que la compression musculaire est importante, et donc est plus marquée pour la perfusion du ventricule gauche. Le myocarde du ventricule gauche est donc majoritairement perfusé pendant la diastole, où le flux coronaire est maximal. Cette perfusion est donc diminuée en cas de dysfonction diastolique. Pendant la systole, la compression des vaisseaux intramyocardiques et sous-endocardiques entraîne un reflux du sang dans les vaisseaux sous-épicaux de capacitance (rôle de réservoir). Le sous endocarde est donc extrêmement sensible à l'ischémie et sa perfusion dépend des conditions de charge du ventricule : une augmentation de la pression intraventriculaire diminue sa perfusion par compression. Une baisse de pression de perfusion affectera plus précocement l'endocarde que l'épicarde (figure 3).

**Figure 3 : Autorégulation du débit coronaire au niveau de l'épicarde et de l'endocarde<sup>32</sup>.**

La pression de perfusion coronaire (PPC) correspond à la différence entre les pressions artérielle diastolique et du sinus coronaire ou de la PTDVG (en clinique, on obtient une approximation de la PPC par la différence entre la pression artérielle moyenne et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion), et doit rester supérieure à 50 mmHg pour assurer une perfusion efficace<sup>33, 34</sup>. La perfusion myocardique est assurée par les artères coronaires et reste stable entre 50 et 150 mmHg avec un débit de 70 à 75 mL/min par 100g de myocarde, par des mécanismes d'autorégulation métaboliques, neuro-humoraux (système nerveux autonome et catécholamine) et liés à la fonction endothéliale (NO et endothéline)<sup>35</sup>.

Les artères coronaires étant vasoconstrictées à l'état basal, leur vasodilatation constitue une réserve coronarienne qui peut être mobilisée pour s'adapter à l'effort ou à une situation d'ischémie. Outre la coronaropathie, cette réserve est diminuée par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la contractilité ventriculaire, de la PTDVG ou d'un effet inotrope positif.

### **Apport et consommation en oxygène du myocarde**

#### ***Apport en oxygène***

L'apport en oxygène ou *Oxygen delivery* ( $DO_2$ ) dépend de deux facteurs : la perfusion coronaire et le contenu en oxygène du sang artériel<sup>36</sup>. Il dépend donc des conditions de charge du ventricule (pressions artérielle et intraventriculaire diastoliques) puisqu'elles influencent le flux sanguin coronaire, mais également de la fréquence cardiaque puisqu'une tachycardie entraîne une réduction de la perfusion coronaire par réduction de la diastole. La vasomotricité (résistances vasculaires) et l'état du lit vasculaire coronaire (sténoses, collatérales, territoires perfusés,) jouent également un rôle important dans l'apport en oxygène et donc dans la tolérance à l'ischémie. Toutefois, la perfusion tissulaire n'a de sens qu'en termes de transport d'oxygène. Le contenu en oxygène du sang perfusé est donc primordial. Il se définit par le contenu en oxygène ( $CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1.34) + (0.003 \times PaO_2)$ ). L'anémie ou une altération des capacités d'oxygénation des poumons, réduiront le contenu en oxygène et donc la  $DO_2$ .

#### ***Consommation en oxygène du myocarde***

La consommation en oxygène du myocarde ( $mVO_2$ ) est d'environ 8 à 10 mL/min d'oxygène par 100g de myocarde au repos (11% de la  $VO_2$  totale), et est influencée par de nombreux facteurs. Tout d'abord, le métabolisme basal, la contractilité, la température et le travail externe à fournir influencent nécessairement cette consommation (figure 4).

Il existe également une relation entre la  $mVO_2$  et fréquence cardiaque ( $mVO_2 = FC \times Tension\ pariétale$ ). Aussi, toute augmentation de la fréquence cardiaque entraîne nécessairement une augmentation de la consommation du myocarde en oxygène par augmentation du travail cardiaque et de la contractilité

par accumulation de calcium. La tension pariétale, définie par la loi de Laplace, augmente également la  $mVO_2$ . Toute modification des conditions de charge aura donc un impact direct sur la  $mVO_2$ . Toute augmentation de la post-charge (travail cardiaque interne par augmentation des pressions) entrainera une augmentation de la  $mVO_2$ . Il en est de même de la pré-charge (surcharge volumique), mais dans une moindre mesure. La pompe cardiaque tolère en effet beaucoup mieux une augmentation de volume qu'une augmentation des pressions, qui est plus consommatrice d'oxygène. Le travail fourni pour l'éjection du volume systolique ne représente que 20 à 40% de la  $mVO_2$ , alors que le travail de pression en représente 40 à 50%<sup>30</sup>.

**Figure 4: Consommation en oxygène du myocarde<sup>37</sup>.**

### ***Equilibre entre apport et consommation en oxygène***

L'extraction de l'oxygène par le myocarde étant sous maximale (70%) au repos, toute augmentation de la consommation en oxygène nécessite une augmentation des apports. Il existe donc un couplage entre les apports et la consommation en oxygène, dont l'équilibre est assuré par les mécanismes d'autorégulation qui permettent, en conditions physiologiques, de compenser une augmentation de  $mVO_2$  par une augmentation des apports (augmentation de la fréquence cardiaque à l'effort par exemple). L'ischémie myocardique est liée au déséquilibre de cette balance entre la consommation du myocarde en oxygène ( $mVO_2$ ) et de ses apports ( $DO_2$ ), car les réserves en oxygène du myocarde ( $O_2$  lié à la myoglobine et  $O_2$  dissout) sont très faibles. Au-delà d'une trentaine de systoles (en normothermie), le myocarde fonctionne en anaérobie et l'ischémie s'installe<sup>38</sup>. Il convient alors de rééquilibrer la balance  $DO_2/mVO_2$  en augmentant les apports en oxygène du myocarde, par reperfusion coronaire par exemple, et/ou en réduisant sa consommation (réduction des conditions de charge, réduction de la fréquence cardiaque...).

## De l'ischémie vers l'infarctus du myocarde

L'ischémie myocardique correspond à un déséquilibre entre l'apport en oxygène et nutriments au myocarde et sa consommation. Quelques secondes après une occlusion coronaire, les réserves myocardiques en oxygènes (oxyhémoglobine et oxymyoglobine) sont consommées, ne permettant plus d'assurer un métabolisme aérobie, la glycolyse anaérobie est alors activée. Le défaut de perfusion souvent en cause dans l'ischémie, provoque également un défaut d'élimination des métabolites qui s'accumulent donc dans le muscle. L'ischémie entraîne alors des modifications de la mécanique ventriculaire, d'abord marquées par une dysfonction diastolique (réduction de la compliance par défaut de relaxation) puis par une dysfonction systolique. Ces modifications sont contemporaines des modifications électrocardiographiques et de la cinétique segmentaire.

L'importance des lésions cellulaires engendrées par l'ischémie myocardique dépend de plusieurs facteurs. Tout d'abord elle dépend de la durée d'ischémie (figure 5), qui dans le cas du syndrome coronaire aigu correspond à la durée de l'occlusion coronaire. Cependant la relation entre la durée d'ischémie et la taille de l'infarctus n'est pas linéaire. La taille de l'infarctus dépend également de la taille du territoire ischémié. Ce territoire définit la zone à risque (*Area at risk* ; AAR) qui correspond au territoire perfusé par l'artère occluse. Plus cette zone est étendue, plus la taille de l'infarctus risque de l'être. Toutefois, il peut persister un certain niveau de perfusion myocardique dans cette zone à risque, en raison de la collatéralité qui influence également la taille de l'infarctus. A l'état basal, les connexions artériolo-artériolaires sont fermées et la collatéralité peu développée au niveau myocardique chez l'homme ou le porc<sup>39</sup>. Cependant, la baisse de pression en aval d'une sténose coronarienne a pour effet d'ouvrir ces shunts et de développer ainsi ce réseau de collatéralité dont le débit collatéral peut représenter 20% du débit basal<sup>39, 40</sup>. Il est à noter que les molécules antiprolifératives qui revêtent les parois des stents actifs (sirolimus, paclitaxel, etc) inhibent le développement de la collatéralité<sup>41</sup>.

**Figure 5: Relation entre la taille de l'infarctus en fonction de la durée de l'ischémie<sup>40</sup>.**

Si elle persiste (plus de 20 minutes), l'ischémie myocardique entraîne des dégâts tissulaires et métaboliques irréversibles, aboutissant à la mort cellulaire et la nécrose. La chute de l'ATP en dessous d'un certain seuil entraîne un œdème cellulaire par fuite de potassium en extracellulaire et entrée massive de sodium en intracellulaire. A cet œdème cellulaire s'associe des lésions membranaires et une accumulation de radicaux libres aboutissant à l'apoptose. Cette transition de l'ischémie vers la nécrose se fait de manière progressive. Dans un premier temps, la zone ischémique devient hypo/akinétique et diminue donc sa  $mVO_2$ . A ce stade, la reperfusion permet une récupération complète sans nécrose. Ensuite la nécrose va s'étendre progressivement du sous endocarde vers l'épicarde pour devenir transmurale. Si on opère la reperfusion à ce stade, une mort cellulaire est déjà engagée mais une partie de la zone à risque peut récupérer et ne pas évoluer vers l'infarctus. Au-delà d'un délai qui varie selon le contexte clinique, la nécrose se sera étendue au sein de la zone à risque et il n'y aura plus de myocarde viable dans la zone ischémisée, la reperfusion n'a donc plus d'intérêt<sup>40</sup>.

## **L'ischémie-reperfusion**

### ***Mécanismes physiopathologiques***

L'apport d'oxygène au myocarde est presque exclusivement utilisé par la mitochondrie pour la production d'ATP, dont 90% sert à la contraction des myocytes<sup>40</sup>. Dès le début de l'ischémie, la respiration mitochondriale est stoppée et les très faibles stocks cellulaires d'ATP sont consommés. Il apparaît que l'ATP joue un rôle clé dans l'irréversibilité de l'ischémie. Lors d'une ischémie, l'ATP est transformée en ADP puis AMP. Cette dernière molécule peut se transformer en IMP ou en adénosine, qui tous deux peuvent franchir la membrane cellulaire et sortir de la cellule. Cette perte est très préjudiciable pour le cardiomyocyte car sa resynthèse nécessitera plusieurs heures. Lorsque l'ATP est  $< 0.2 \text{ nmol/mg}$ <sup>40</sup>, dès

20 minutes d'ischémie, des complexes rigides d'actinomyosine apparaissent, le cœur se rigidifie et la nécrose se constitue.

L'ATP permettant également de faire fonctionner les pompes Na/K ATPases, sa chute entraîne un dysfonctionnement des pompes avec une entrée massive du  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule. Cette surcharge sodique engendre un œdème cellulaire. De son côté, le  $\text{Ca}^{2+}$  n'est plus pompé par le réticulum sarcoplasmique par manque d'ATP et s'accumule dans le cytoplasme, où il active les caspases et entraîne la mort cellulaire<sup>40</sup>. Lorsque l'ischémie se prolonge, la mitochondrie perd son imperméabilité et relargue le cytochrome C et les radicaux libres<sup>40</sup>.

La reperfusion, en apportant de l'oxygène dans un environnement riche en radicaux libres, va entraîner la production des ROS (*Reactive Oxygen Species*) extrêmement toxiques pour la cellule, et provoquer une surcharge calcique dans le cytoplasme et les mitochondries et une fuite de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{K}^+$  engendrant un œdème cellulaire et la libération d'enzymes cytotoxiques. Alors que le manque d'oxygène et de Calcium mène à la nécrose en phase d'ischémie, leur apport brutal en phase de reperfusion déclenche une cascade de processus concourant à constituer des lésions irréversibles qui aggravent les dégâts liés à l'ischémie, et compteraient pour moitié dans la taille de l'infarctus<sup>42</sup>. La gravité des lésions de reperfusion dépend des lésions ischémiques mais aussi du contenu en  $\text{O}_2$  et en  $\text{Ca}^{2+}$  du sang qui reperfuse le myocarde.

### ***La reperfusion myocardique : un mal nécessaire***

La reperfusion, si elle survient suffisamment tôt, est le moyen le plus efficace pour réduire la taille de l'infarctus et sauver le myocarde viable de la zone de pénombre ischémique. Toutefois, la reperfusion d'un territoire ischémié s'accompagne de lésions cellulaires irréversibles<sup>40, 43-45</sup>. Les mécanismes impliqués sont multiples et comportent une dysfonction endothéliale, outre une libération importante de ROS (*Reactive oxygen species*, radicaux libres) dans le cytoplasme, une surcharge calcique intracellulaire, et des altérations métaboliques. Une vasodilatation excessive du territoire reperfusé engendre également un œdème de reperfusion. Après une ischémie prolongée, la reperfusion est donc une source de dommages supplémentaires venant s'ajouter aux lésions ischémiques (figure 6).

On décrit 4 types de conséquences physiologiques de la reperfusion : les arythmies, la sidération myocardique, les dommages vasculaires et la nécrose de reperfusion.

**Figure 6: progression de l'infarctus au cours de l'ischémie-reperfusion<sup>40</sup>.**

### Les arythmies.

Les arythmies surviennent précocement dans la phase de reperfusion, et sont très fréquentes dans toutes les espèces animales. Leur mécanisme serait lié à un dysfonctionnement électrique cellulaire par déséquilibre électrochimique lié à la surcharge calcique et à la production de radicaux libres secondaires à la reperfusion<sup>46</sup>. Ces arythmies sont en général spontanément réversibles après plusieurs heures.

### Dysfonctions endothéliales.

L'agression de l'endothélium par les radicaux libres engendre une dysfonction endothéliale qui serait à l'origine d'un trouble de la vasomotricité artériolaire. Cette atteinte des artérioles intra myocardiques aurait pour effet une absence de rétablissement immédiat et complet de la perfusion coronaire malgré la restauration d'un flux épicaudique normal : on parle de « no-reflow »<sup>40, 47</sup>.

### Sidération (Stunning)

La sidération myocardique est une anomalie transitoire de contraction du myocarde par récupération retardée du muscle ayant subi l'ischémie malgré le rétablissement de la perfusion coronaire. Cette dysfonction myocardique systolique et diastolique peut persister de quelques heures à plusieurs semaines<sup>48</sup> et serait lié à des atteintes de l'ultrastructure et de l'électrophysiologie du myocarde. Ces

atteintes seraient provoquées par à une surcharge calcique des sarcoplasmes et par des radicaux libres<sup>49</sup>.

### *Nécrose de reperfusion.*

Paradoxalement, bien que permettant de sauver du myocarde ischémique, la reperfusion peut entraîner en elle-même une apoptose et donc une nécrose. Ce fait, longtemps sujet à controverse, a été décrit pour la première fois dans un travail expérimental chez le chien<sup>50</sup>, où la taille de l'infarctus était la même pour des infarctus revascularisés précocement et pour des infarctus non revascularisés à 24h. Les interventions de post conditionnement à la reperfusion, en réduisant la taille de l'infarctus, ont permis de valider cette hypothèse qui est aujourd'hui admise, bien que les mécanismes exacts restent inconnus<sup>40</sup>.

## 2. Fonction systolique

La fonction myocardique systolique est déterminée par six facteurs principaux : la précharge, la postcharge, la contractilité, la fréquence cardiaque, la synchronisation et l'apport en oxygène.

### La précharge

La précharge ventriculaire correspond à la tension pariétale du ventricule avant sa contraction. Il s'agit donc du degré d'étirement des fibres myocardiques avant leur contraction, qui est déterminé par le volume de remplissage télédiastolique du ventricule (VTDVG)<sup>51</sup>.

La loi de Frank et Starling (Frank 1895, Starling 1918) illustre la relation qui existe entre l'étirement des fibres musculaires et leur performance contractile (relation force – longueur) : plus une fibre musculaire est étirée et plus sa contraction sera importante. Au niveau myocardique, cette loi exprime le rapport entre la tension pariétale (volume ou pression télédiastoliques) et la force contractile du VG et est donc proportionnelle au volume télédiastolique (VTDVG) (figure 7). Cette relation force – étirement décrit une courbe de recrutement jusqu'à un plateau au-delà duquel il n'y a plus de modification et où une augmentation de volume entraîne une augmentation des pressions de remplissage sans augmentation de la contraction.

Plus la pente de recrutement de la courbe de Frank et Starling (figure 7) est importante, plus le volume éjecté est dépendant du remplissage. En cas de dysfonction systolique, le remplissage n'a que peu d'effets sur la fonction systolique, qu'une surcharge liquidienne altérera même par dilatation ventriculaire. En cas de dysfonction diastolique, le volume d'éjection systolique (*Stroke Volume* ; SV) est au contraire très dépendant de la précharge (SV très dépendant du VTDVG) même à haut niveau de remplissage. Concernant la fonction ventriculaire droite, il est à noter qu'il maintient un débit systolique quasi constant pour de grandes variations de précharge (courbe de Franck & Starling horizontale).

#### **Figure 7: Courbe de Frank & Starling.**

Le rapport du volume et de la pression ventriculaire est défini par la compliance du ventricule, qui décrit une courbe curvilinéaire (figure 8). Pour un même volume de remplissage, les pressions varient selon l'élasticité et la tension pariétale. Aussi, les pressions atriales droites ou gauche, a fortiori par des évaluations indirectes (PVC et PAPO), sont des critères de remplissage assez approximatifs. Toutefois, en pratique clinique, les déterminants de la précharge ventriculaire (volume circulant, pression intra thoracique, pression intra péricardique, pression abdominale, pression critique de fermeture de la veine cave inférieure, tonus veineux central, débit veineux périphérique, résistance veineuse, contraction atriale...) étant le plus souvent inaccessibles, c'est sur ces paramètres que l'on juge du remplissage.

L'effet Frank et Starling est principalement lié à deux mécanismes. D'une part, l'étirement des fibres musculaires, en les rendant plus fines, permet un rapprochement des éléments sarcomériques disposés en parallèle, et facilite ainsi les interactions actine – myosine et augmente l'affinité de la troponine C pour le  $Ca^{2+}$  <sup>52, 53</sup>. D'autre part, il s'y ajoute un mécanisme d'élasticité lié à l'étirement des molécules de connectine, tendue d'un disque Z à l'autre au sein des filaments de myosine<sup>54</sup>. En conditions physiologiques, les sarcomères myocardiques travaillent près de leur longueur maximale (2.2 mm): à 80% de celle-ci, ils ne développent que 10% de leur puissance<sup>54</sup>.

**Figure 8: Courbe de compliance du Ventricule Gauche. A: La compliance est déterminée par la pente de l'EDPVR, et diminue avec le remplissage. B: l'infarctus du myocarde (boucle verte) réduit la contractilité myocardique, évaluée par la pente de l'ESPVR<sup>37</sup>.**

#### **La postcharge**

La postcharge est la force de résistance que rencontrent les fibres myocardiques lors de leur contraction. Elle est déterminée par cinq composantes

que sont l'impédance aortique qui représente la postcharge des gros vaisseaux pulsatiles, la résistance artérielle systémique ( $RAS = (PAM - POD) / DC$ ) qui représente la postcharge due aux petites artéoles périphériques, l'onde réfléchie par la périphérie artérielle, la compliance artérielle ( $Ca = VS / (PAS - PAD)$ ), et la viscosité sanguine.

Cette force (dynes/cm<sup>2</sup>), définie au niveau du ventricule gauche comme la tension pariétale ( $\sigma$ ) ventriculaire maximale en systole, est le facteur déterminant de la consommation d'oxygène du myocarde (mVO<sub>2</sub>). La fraction de raccourcissement du myocarde et sa vélocité de contraction sont inversement proportionnelles à la postcharge. Ainsi, une augmentation de postcharge peut être en partie contrebalancée par un recrutement de précharge afin de rétablir le volume systolique. D'autre part, le ventricule gauche est d'autant plus sensible à la postcharge que sa performance globale est abaissée.

La loi de Laplace définit la tension pariétale d'une sphère ainsi :

$$\sigma = (P \cdot r) / 2 h$$

Cependant, le ventricule gauche n'étant pas sphérique mais ellipsoïde, la formule définissant sa tension pariétale doit être adaptée ainsi :

$$\sigma = (P \cdot D \cdot 0.33) / 4 h (1 + [h / D])$$

Où :  $\sigma$  : tension de paroi (dynes/cm), P: pression intraventriculaire (mm Hg), r: rayon interne du VG (cm), D : diamètre interne du VG (cm), h : épaisseur de paroi (cm)

La tension pariétale étant directement proportionnelle au rayon et inversement proportionnelle à l'épaisseur de la paroi, les dimensions ventriculaires sont donc majeures dans la détermination de la postcharge. Pour une même résistance à l'éjection la postcharge sera d'autant plus élevée que le ventricule sera dilaté. Ainsi la taille du ventricule est un facteur majeur de sa consommation d'O<sub>2</sub>.

La postcharge a également un impact sur la contractilité du ventricule gauche. Son élévation brutale induit une distension ventriculaire et une baisse de la

vélocité d'éjection momentanées, suivies d'une augmentation persistante de la contractilité. Cet effet Anrep<sup>55</sup> est vraisemblablement dû à une augmentation du  $Ca^{2+}$  sarcoplasmique sous l'effet du stress de paroi.

### **La contractilité myocardique**

La contractilité myocardique est la capacité du myocarde à se contracter indépendamment des conditions de charge. C'est la quantité de travail que le myocarde peut fournir pour une charge donnée par unité de temps. Elle dépend des conditions de charge du ventricule mais aussi de facteurs neuro-humoraux et hormonaux : tonus sympathique central, catécholamines circulantes, frein parasympathique et cholinergique, angiotensine II, vasopressine, facteur natriurétique auriculaire (ANF), prostaglandines, sérotonine, thyroxine. Les effets de ces hormones sur la contractilité peuvent varier selon que l'endocarde est lésé ou non, soulignant le rôle de modulateur de l'endocarde. Par ailleurs, l'endocarde secrète un puissant inotrope positif, l'endothéline, par sensibilisation des protéines contractiles au  $Ca^{2+}$ , qui prolonge la durée de contraction des fibres myocardiques<sup>56</sup>. Inversement, de nombreuses cytokines (TNF $\alpha$ , interleukines, ...) entraînent une synthèse accrue de NO<sup>•</sup> endocardique et ont alors un effet inotrope négatif sur le myocarde.

La fraction d'éjection dépendant entièrement des conditions de charge, n'est pas une mesure de la contractilité ventriculaire, mais se rapproche plus d'une mesure de travail. Elle est pourtant un indice de fonction systolique couramment utilisé en pratique clinique car aucune mesure de contractilité indépendante des conditions de charge n'est disponible, même si certaines mesures s'en approchent (vélocité de raccourcissement circonférentiel, indice de Tei, puissance éjectionnelle maximale, élastance ventriculaire maximale).

### **La fréquence cardiaque**

Le *débit cardiaque* (DC) est le produit de la *fréquence* cardiaque (FC) par le volume d'éjection systolique (VES) :  $DC = FC \times VES$ . Une augmentation de fréquence cardiaque permet donc une augmentation du débit cardiaque. Toutefois, au-delà d'une fréquence maximale (220 – âge) le débit effectif baisse<sup>57</sup>.

De plus, une augmentation de la fréquence cardiaque, en entraînant un dépassement des capacités de récupération du calcium libre sarcoplasmique par les pompes du réticulum sarcoplasmique, engendre un effet inotrope positif par effet Bowditch ou *Treppe Phenomenon* <sup>57</sup>. Le bénéfice de ce phénomène est perdu lorsque l'accumulation diastolique de  $Ca^{2+}$  rigidifie le ventricule et que la tachycardie raccourcit la diastole sans permettre le remplissage du ventricule.

La tachycardie raccourcit proportionnellement beaucoup plus la diastole que la systole, et par conséquent raccourcit à la fois le temps de remplissage du ventricule et la perfusion coronarienne, tout en augmentant la consommation d'oxygène du myocarde ( $mVO_2$ ). La bradycardie, en allongeant le temps de remplissage ventriculaire, augmente le volume télédiastolique ventriculaire qui augmentera la tension pariétale (loi de Laplace), le travail cardiaque et la consommation en oxygène ( $mVO_2$ ).

En cas de dysfonction diastolique, le débit cardiaque dépend directement de la fréquence cardiaque, car le défaut de compliance ventriculaire en limite le remplissage. Toutefois, la tachycardie entraînera un défaut de remplissage diastolique. Il convient donc de trouver une fréquence cardiaque optimale.

### **La synchronisation**

La systole atriale représente 15 à 20% du remplissage ventriculaire, mais peut augmenter jusqu'à 50% en cas de perte de compliance diastolique (hypertrophie ventriculaire). La perte du rythme sinusal (passage en fibrillation atriale, ...) altère le remplissage, d'autant plus que la compliance diastolique est altérée, et nécessite alors d'augmenter la pression moyenne de l'oreillette (remplissage) pour maintenir la même pression télédiastolique ventriculaire.

Les arythmies ventriculaires (extrasystoles, tachycardies) et les blocs de conduction modifient la géométrie et la vitesse de la contraction, donc diminuent le volume systolique effectif et la vitesse d'éjection. Il en est de même pour les zones akinétiques ou dyskinétiques. Dans ces différentes conditions, la contraction du VG ne progresse plus de l'apex vers la chambre de chasse du VG mais démarre n'importe où dans la paroi et se propage par des voies aberrantes.



### 3. Fonction diastolique

La fonction diastolique traduit la capacité du ventricule à se remplir sans augmenter ses pressions, et peut se décomposer en 4 phases successives: une phase de relaxation isovolumétrique (baisse rapide de la pression intraventriculaire), une phase de remplissage protodiastolique (l'oreillette se vide dans le ventricule principalement par succion du ventricule mais également par gradient de pression), une phase de diastasis (égalisation des pressions entre oreillette et ventricule), et une phase de contraction auriculaire. La majeure partie du remplissage ventriculaire (80%) s'effectue pendant la relaxation protodiastolique, qui constitue une phase active de remplissage par aspiration du sang par le ventricule, et qui est donc consommatrice d'énergie (15-20 % de la  $mVO_2$ ). La tachycardie raccourcit le temps de remplissage du ventricule mais réduit principalement le diastasis (les flux protodiastolique et lié à la contraction auriculaire se fusionnent), ce qui permet donc jusqu'à une fréquence cardiaque maximale, d'assurer un remplissage satisfaisant du ventricule et donc un volume d'éjection systolique. Toutefois, au-delà, la protodiastole est réduite et donc le remplissage et le volume d'éjection le sont également<sup>30</sup>.

La compliance est liée à deux phénomènes : l'élasticité du ventricule et sa capacité à se distendre en diastole. Elle dépend des dimensions du ventricule (courbe de compliance), de la souplesse de la paroi (capacité élastique du muscle à se laisser distendre), et de la température. La diminution de la compliance se traduit sur la courbe pression-volume d'un redressement de sa pente, et donc d'une élévation des pressions de remplissage. Cette élévation des pressions de remplissage est en cause dans l'insuffisance diastolique et occasionne une stase avec dilatation de l'oreillette gauche et un œdème interstitiel pulmonaire.

La dysfonction diastolique traduit une altération du remplissage ventriculaire par défaut de relaxation protodiastolique et/ou par diminution de la compliance. Le remplissage du ventricule est alors affecté par perte de son remplissage actif protodiastolique (phénomène de succion ventriculaire), le gradient de pression atrioventriculaire et la contraction atriale deviennent alors prépondérants. La pression dans l'oreillette s'élève pour assurer un remplissage passif du ventricule par gradient de pression. Cette élévation peut se compliquer d'une stase et

d'œdème pulmonaire. Par ailleurs, la contraction atriale qui contribue en situation physiologique à 15-20% du remplissage ventriculaire, atteint alors 40-50%<sup>58</sup>.

La dysfonction diastolique se traduit sur la courbe Pression-Volume par un déplacement vers le haut et vers la droite de la courbe de compliance, et par une verticalisation de la courbe de Frank & Starling (figure 7). Ainsi, une même variation de volume entraîne une élévation des pressions de remplissage plus importante et le volume systolique devient alors très dépendant de la précharge.

Lors d'une ischémie aiguë, la dysfonction diastolique apparaît avant la dysfonction systolique<sup>59</sup> et semble d'avantage consécutive à une augmentation de la  $mVO_2$  (augmentation de postcharge, de contractilité, tachycardie,...) qu'à un défaut d'apport en oxygène. Cette dysfonction diastolique, en retardant la relaxation du myocarde, diminue la perfusion coronaire par compression des vaisseaux intramyocardiques<sup>33</sup>.

## **Le Remplissage du coeur**

### ***Retour veineux***

Le retour veineux s'effectue de manière passive par gradient de pression entre la pression de remplissage systémique (PRS), liée à l'élasticité des grosses veines, et la pression dans l'oreillette droite (POD). Le compartiment veineux, qui contient 70% de la volémie totale a une capacitance élastique, et constitue un réservoir sanguin dont une partie du volume est contraint et l'autre non. Il joue ainsi un rôle de tampon entre les tissus périphériques qu'il draine et l'oreillette droite, dont la POD s'oppose au remplissage. Ainsi, lorsque la POD diminue, le retour veineux augmente. Son flux est déterminé par  $Q_{RV} = (PRS - POD) / R_v$ , où  $R_v$  représente les résistances veineuses<sup>60</sup>.

Le retour veineux est assuré à 70% par la veine cave inférieure et à 30% par la veine cave supérieure. La pression intra-thoracique n'influence qu'indirectement (par la POD) le retour veineux de la veine cave inférieure puisque celle-ci n'a pas de trajet intrathoracique et son débit dépend donc essentiellement de la pression abdominale, à la différence des vaisseaux intrathoraciques, influencés par les variations de pressions liées à la ventilation. Une élévation de la pression

abdominale entraînera donc une augmentation du retour veineux. Ainsi, le diaphragme est une pompe efficace pour augmenter la précharge du cœur droit puisque son abaissement augmente la pression intra-abdominale et réduit la pression intra-thoracique. A contrario, la curarisation ou la ventilation à pression positive, diminuent le retour veineux par augmentation de la pression intrathoracique et baisse de la pression abdominale.

Le débit cardiaque et le retour veineux devant être identiques, la fonction cardiaque peut augmenter le retour veineux en abaissant la POD, le flux artériel (le compartiment artériel contient 15 à 20% de la volémie) ne permettant pas d'augmenter significativement la pression de remplissage systémique. Toutefois, au-dessous d'une valeur critique qui correspond à la pression de fermeture de la veine cave inférieure, la baisse de la POD n'entraînera pas d'augmentation du flux de remplissage, et le flux devient indépendant du débit cardiaque.

### ***Rôle des oreillettes***

Les oreillettes jouent un rôle essentiel dans le remplissage des ventricules, puisqu'elles permettent une transition entre un régime de flux continu et un régime pulsatile. Elles jouent donc un rôle de réservoir entre les veines et les ventricules. Leur contraction permet d'augmenter en fin de diastole la pression télédiastolique du ventricule sans pour autant augmenter sa pression moyenne, afin de maintenir un retour veineux. La perte du rythme sinusal nécessite donc d'augmenter le remplissage pour maintenir un même débit.

La contraction de l'oreillette entraîne également une ascension de l'anneau mitral qu'elle déplace autour d'un volume sanguin qui se trouve ainsi passivement déplacé de l'oreillette vers le ventricule. En systole, la contraction longitudinale ventriculaire va abaisser l'anneau mitral et ainsi abaisser la pression dans l'oreillette et faciliter son remplissage.

## 4. Relation Pression – Volume

### La courbe pression - Volume

La définition physique du travail est le produit d'une force (F) par un déplacement (D) ou d'une pression (P) par un volume (V) :

Travail = Force x Distance, exprimé en : g . cm

Travail = Pression x Volume, exprimé en : (g / cm<sup>2</sup>) x cm<sup>3</sup> (= g · cm)

La boucle pression/volume est une représentation graphique des conditions de travail ventriculaire au cours d'un cycle cardiaque. Pour le ventricule gauche, cette boucle Pression-Volume (*PV loop*) décrit la forme d'un quadrilatère dont la surface correspond au travail d'éjection du VG et dont les côtés correspondent à la contraction isovolumétrique, à l'éjection systolique, à la relaxation isovolumétrique et au remplissage diastolique (figure 9).

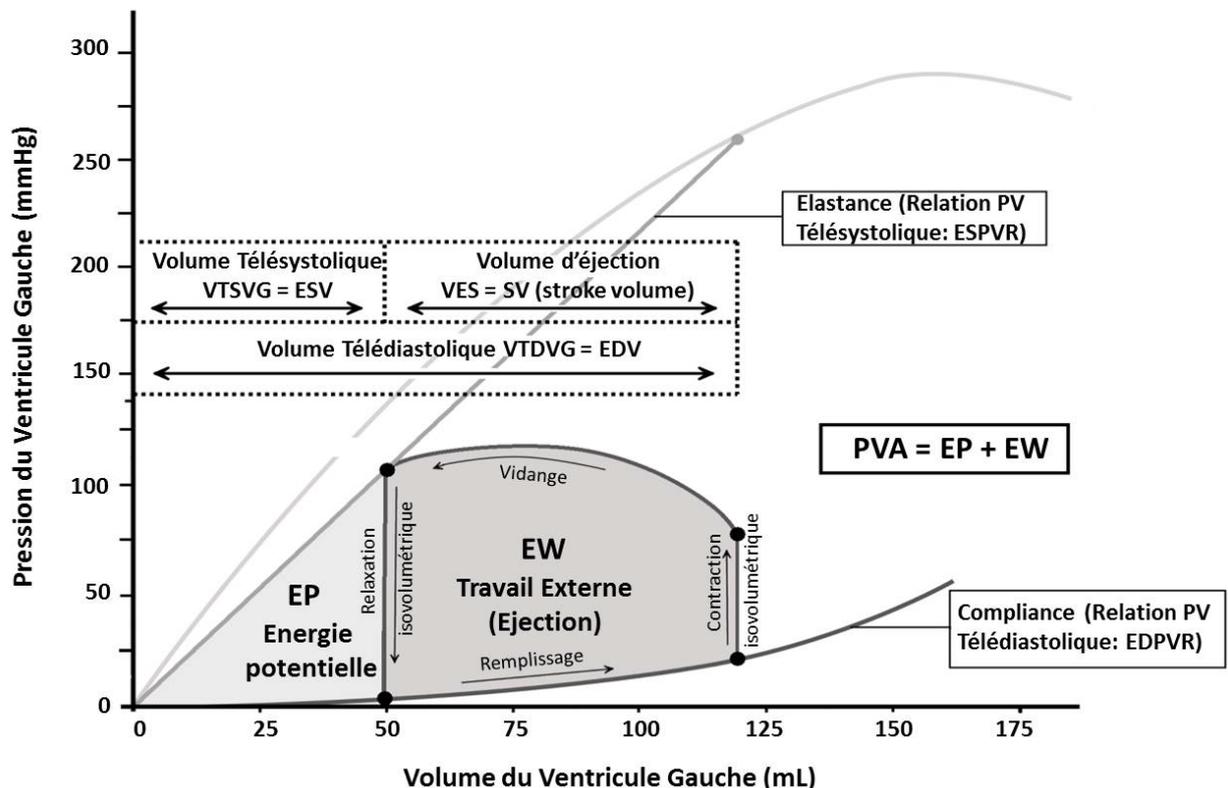


Figure 9: Courbe Pression - Volume du Ventricule Gauche.

En faisant varier la précharge, les courbes obtenues sont isomorphes et de surfaces différentes en fonction du remplissage (figure 8). La courbe reliant tous les points télésystoliques définit l'élastance maximale ( $E_{max}$ ) du ventricule, dont la pente reflète la contractilité (valeur normale est 4.0 - 5.5 mmHg/ml pour le VG)<sup>61, 62</sup>. Un effet inotrope positif augmente la pente de la courbe  $E_{max}$  et donc augmente la pression télésystolique, le travail fourni par le myocarde et la consommation myocardique en oxygène. L'élastance est indépendante de la précharge, mais faiblement dépendante de la postcharge<sup>62</sup>.

La courbe d'élastance décrit une quasi-droite qui croise l'axe d'abscisse (Volume) à un point  $V_0$ , qui correspond au volume ventriculaire résiduel, qui varie selon le degré de dilatation du ventricule, et déplace l'ensemble de la boucle vers la droite lorsqu'il augmente<sup>61, 62</sup>. Le calcul de la fraction d'éjection (FE) intègre normalement  $V_0$  ( $FE = (VTD - VTS) / (VTD - V_0)$ ), mais comme cette donnée n'est pas disponible en pratique clinique, la formule utilisée en routine s'en affranchit et constitue alors une approximation de la fraction d'éjection du ventricule ( $FE = (VTD - VTS) / VTD$ )<sup>62, 63</sup>. Il ne s'agit pas d'un paramètre évaluant la contractilité, mais plutôt à une évaluation de la réserve fonctionnelle du système cardiovasculaire<sup>64</sup>. Cependant, cette évaluation n'est plus fiable en cas de cardiopathies (dysfonction ventriculaire, valvulopathie, troubles de la cinétique, etc...).

La vidange du ventricule dépend de cinq facteurs<sup>62, 63</sup> : sa contractilité (représentée par l'élastance), sa précharge (représentée par le volume télédiastolique VTD), sa postcharge (représentée par la pression télésystolique PTS), et ses volumes télésystolique (VTS) et résiduel  $V_0$ . Une augmentation de la postcharge, à contractilité égale, réduit le volume d'éjection, alors qu'une diminution l'augmente. En cas d'altération de la contractilité myocardique, par un infarctus du myocarde par exemple (figure 8), la pente  $E_{max}$  (Elastance) est faible, donc la réduction de l'éjection ventriculaire par augmentation de la postcharge est plus importante<sup>62, 65</sup>. Une augmentation de la précharge déplace le point télédiastolique vers le haut et vers la droite en suivant une courbe correspondant à la compliance ventriculaire. Cette courbe est horizontale à bas volume et se redresse progressivement lorsque le volume ventriculaire augmente (figure 8). La compliance est augmentée par un effet lusitrope positif, qui déplace la relation

pression-volume diastolique vers le bas et la droite, et est diminuée par un effet lusitrope négatif où les pressions de remplissage sont élevées. Une dysfonction diastolique (compliance anormale) se caractérise par des pressions plus élevées pour le même volume de remplissage et par des variations de pression plus importantes pour la même variation de volume. La compliance est liée aux capacités du ventricule à se distendre et à son élasticité.

### **Travail cardiaque**

Le travail cardiaque externe (EW) correspond au travail d'éjection fourni par le ventricule. Ce travail est défini par la surface de la boucle pression-volume (Travail = Pression x Volume), et représente entre 30 à 40% de la consommation myocardique totale en oxygène<sup>61, 62</sup>.

Le travail cardiaque interne (EP) correspond quant à lui à la mise sous pression du ventricule et est défini par la surface triangulaire comprise entre la ligne de relaxation isovolumétrique, l'élastance et la compliance. Il s'agit de l'énergie potentielle du ventricule (figure 9) qui consomme également 30 à 40 % de la  $mVO_2$ .

Le travail cardiaque total ou *Pressure Volume Area* (PVA) est défini comme la somme du travail cardiaque externe et du travail cardiaque interne et permet d'apprécier la consommation totale en oxygène du myocarde ( $mVO_2$ )<sup>61, 62</sup>. L'efficacité mécanique du ventricule est le rapport entre le travail cardiaque externe et la consommation d'oxygène ( $EW/mVO_2$ ). Cette efficacité diminue au-delà d'un seuil de fraction d'éjection du ventricule (65-75%) car l'énergie mécanique nécessaire pour générer l'éjection augmente plus la consommation en oxygène du myocarde que le volume d'éjection systolique<sup>61, 62</sup>.

Une surcharge de pression déplace la boucle vers le haut et vers la droite. Aussi, pour conserver le même travail éjectionnel (EW), le volume d'éjection diminue et le travail interne de pression augmente. La surcharge de pression est donc énergétiquement plus coûteuse qu'une surcharge de volume, et la postcharge augmente donc directement la consommation myocardique en oxygène.

## 5. Perfusion Tissulaire

### Pression artérielle

La finalité du travail ventriculaire est d'assurer la perfusion tissulaire de l'organisme. Si les résistances périphériques s'opposent au travail ventriculaire et augmente sa postcharge, elles permettent aussi d'assurer un certain niveau de pression artérielle, permettant une perfusion tissulaire adéquat. A cet égard, l'arbre artériel joue un rôle important dans la perfusion tissulaire, non seulement comme conduit mais aussi comme modulateur. En effet, la structure élastique des grosses artères permet d'amortir une partie de la pression et du volume d'éjection systoliques et de les restituer en diastole aux vaisseaux périphériques qui dé pulsent le flux. En effet, les artères de petit calibre présentent des résistances périphériques importantes à l'écoulement du sang. Ces résistances varient énormément en fonction des variations de calibre des vaisseaux (vasoconstriction et vasodilatation), puisqu'elles varient d'un facteur à la puissance 4 en fonction du rayon du vaisseau (loi de poiseuille : Résistance =  $8\eta L / \pi r^4$ , où L est la longueur du vaisseau, r est son rayon et  $\eta$  est la viscosité). Le rôle des agents vasoconstricteurs ( $\alpha$ 1-adrénergiques, récepteurs à l'angiotensine (AT-II), endothéline...) et vasodilatateurs (récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques, NO•, prostacycline, bradykinine, histamine, adénosine, ...) y est donc prépondérant.

Comme pour le ventricule, on définit une courbe de relation Pression Volume pour les artères, qui permet de déterminer une elastance artérielle, dont la pente est proportionnelle aux résistances périphériques. Cette elastance est réduite lorsque les capacités élastiques de l'arbre artériel sont altérées (athérosclérose). Si une pression artérielle élevée permet dans un premier temps d'améliorer la perfusion périphérique, sur du plus long terme elle altère la structure élastique des artères et en réduit donc l'elastance. De plus, les vaisseaux perfusant le cœur, le cerveau et les reins, présentent des résistances périphériques très basses, et donc sont très sensibles à la pulsatilité. L'hypertension artérielle leur sera donc néfaste, car l'hyperpulsatilité engendrera un important stress pariétal.

## Mécanismes régulateurs

La pression artérielle est soumise à de nombreux mécanismes régulateurs neuro-humoraux (système rénine-angiotensine, système sympathique et parasympathique, ...) et reflexes. Les baroréflexes du sinus carotidien et des barorécepteurs de l'arc aortique sont très sensibles à la pulsatilité et à la distension artérielle. Une hypertension induit (en 1 à 2 secondes) par stimulation parasympathique une bradycardie et une vasodilatation périphérique. Une hypotension ou une dépulsion artérielle au niveau du sinus carotidien, en levant ce réflexe vagal, provoque une tachycardie et une vasoconstriction. Le glomus carotidien joue également un rôle régulateur de la pression artérielle par stimulation sympathique déclenchée par l'hypoxie.

Au niveau du cœur il existe également plusieurs mécanismes régulateurs. On trouve dans les oreillettes et l'artère pulmonaire des récepteurs sensibles à la tension pariétale, stimulés par l'hypervolémie qui inhibent la stimulation sympathique et la sécrétion de rénine afin de moduler le remplissage du cœur. Ils sécrètent le facteur natriurétique auriculaire (ANF), qui a un effet diurétique, natriurétique et bradycardisant. La distension des fibres musculaires ventriculaires entraîne également la libération de BNP (*Brain natriuretic peptide*) qui a les mêmes effets diurétiques et entraîne une vasodilatation<sup>66</sup>. Les taux circulants de BNP sont donc directement proportionnels au degré de surcharge de la paroi ventriculaire<sup>67</sup>.

Une réduction rapide de la précharge, en diminuant la tension pariétale du ventricule, déclenche un réflexe vagal (réflexe de Bezold-Jarisch) afin de maintenir le remplissage du ventricule. Il entraîne alors une bradycardie et une vasodilatation artérielle, mais également une vasodilatation coronarienne et un effet inotrope négatif<sup>68</sup>. Ce réflexe trouve un équilibre avec les autres mécanismes régulateurs en situation physiologique, mais peut être dominant en cas de chute brutale du retour veineux<sup>68, 69</sup>, où il s'associe au réflexe inversé de Bainbridge. Ce dernier est déclenché par des volorécepteurs situés dans les veines centrales et l'oreillette droite et provoque une bradycardie par stimulation vagale en cas de réduction du retour veineux<sup>70</sup>.

## L'ASSISTANCE CIRCULATOIRE DANS L'INFARCTUS

### 1. Les Assistances Circulatoires de Courte Durée

Le choc cardiogénique post infarctus complique l'atteinte de muscle cardiaque d'une hypoperfusion périphérique et d'un syndrome inflammatoire. La dysfonction myocardique engendrée par l'ischémie puis l'infarctus est double (figure 1). Il existe d'une part une composante systolique, reposant sur une diminution du débit cardiaque, une hypotension et une hypoperfusion périphérique et coronaire, mais d'autre part, une composante diastolique, avec augmentation des pressions de remplissage à l'origine d'une congestion et d'une aggravation de l'ischémie. Ces deux composantes d'hypoperfusion et de congestion doivent donc être considérées.

Sa définition par l'*European Society of Cardiology* (ESC) et l'*American Heart Association* (AHA) consiste en un état critique d'hypoperfusion d'organes consécutive à une dysfonction primaire cardiaque<sup>71</sup>. Les critères diagnostics reposent sur une hypotension artérielle (PAS<90 mmHg) associée à des signes d'hypoperfusion d'organes (troubles de conscience, oligurie, marbrures, lactates > 2 mmol/L...) en normo ou hypervolémie. Cependant, s'agissant d'une situation clinique, l'éventail est parfois très large entre ce que certains définissent comme un « pré-choc »<sup>72</sup> et le choc réfractaire. Même en présence d'une tension artérielle normale<sup>73</sup>, la dysfonction d'organes consécutive à une ischémie myocardique est un important facteur pronostic de mortalité<sup>6, 10, 74, 75</sup>.

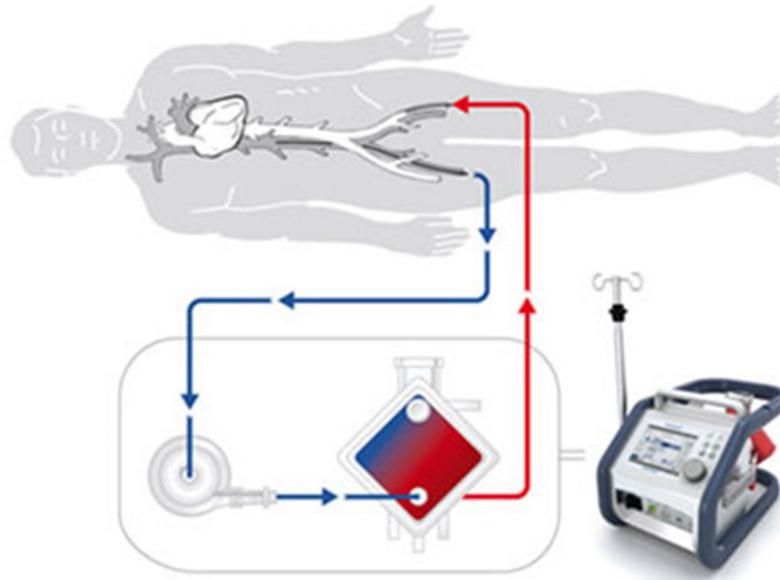
Si une défaillance multiviscérale ou un syndrome inflammatoire généralisé s'installent, la restauration d'une perfusion satisfaisante par une amélioration du débit cardiaque ou par une assistance circulatoire, ne permettront pas d'améliorer le pronostic de ces patients ou de réduire leur mortalité<sup>75</sup>. En cas de choc cardiogénique, la prévention du syndrome de défaillance multiviscérale est donc capitale et repose sur le maintien d'une perfusion tissulaire adéquate. La précocité d'implantation d'une assistance circulatoire temporaire et l'optimisation de sa conduite (débits et prévention des complications) sont donc primordiales<sup>75</sup>. Une

récente étude<sup>76</sup> analysant la survie de patients (287 patients consécutifs dans un registre multicentrique) assistés par Impella pour choc cardiogénique post infarctus, retrouve en analyse multivariée que l'implantation précoce de l'Impella, avant la coronarographie et l'introduction des inotropes, est indépendamment associé à une amélioration de la survie. Ces résultats sont retrouvés dans le registre américain, récemment publié, qui rapporte une survie meilleure pour les patients assistés par impella avant la coronarographie<sup>77</sup>. Ce registre souligne aussi la très grande diversité de prise en charge selon les équipes, et les résultats corrélés au volume d'activité des centres<sup>77</sup>.

Le niveau de preuve permettant de recommander l'assistance circulatoire temporaire dans le choc cardiogénique post infarctus reste relativement faible (classe IIb/C)<sup>78</sup> et basé principalement sur des séries de faible volume et des expériences monocentriques ne permettant pas de conclure à une supériorité d'une technique sur une autre<sup>74, 79</sup>.

### **L'ECMO.**

L'ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) se compose d'une pompe centrifuge, connectée à un oxygénateur (échangeur gazeux) et à des canules grâce à un tuyau (tubing), permet de générer un débit pouvant aller jusqu'à 6L/min (figure 10). Son oxygénateur assure l'oxygénation et la décarboxylation du sang réinjecté, et un contrôle de la température corporelle, grâce à son échangeur thermique, qui lorsqu'il est connecté à un générateur thermique permet un réchauffement et/ou un refroidissement du sang. Suivant les sites d'implantation des canules (admission et réinjection), l'ECMO assurera des fonctions d'assistance circulatoire et/ou respiratoire. La canulation veino-artérielle, consistant à aspirer le sang dans le compartiment veineux et à le réinjecter dans le compartiment artériel, permet d'assurer une assistance circulatoire (et une oxygénation du sang).



**Figure 10: Schéma d'une ECMO veino-artérielle (fournie par MAQUET®).**

Il existe deux modes de canulation veino-artérielle : une canulation, dite centrale, où les canules sont introduites directement dans l'aorte et l'oreillette droite, et une canulation, dite périphérique, où les canules sont introduites dans des vaisseaux périphériques. La canulation périphérique la plus utilisée consiste à introduire la canule d'admission dans la veine fémorale jusque dans l'oreillette droite, et la canule de réinjection dans l'artère fémorale commune jusque dans l'artère iliaque, on parle alors d'ECMO veino-artérielle fémoro-fémorale. Ces canules peuvent être introduites après abord chirurgical des vaisseaux ou par voie percutanée, sous contrôle échographique. L'ECMO veino-artérielle périphérique fémoro-fémorale est celle utilisée le plus fréquemment dans le choc cardiogénique, en raison de sa rapidité et sa facilité d'implantation. En effet, que ce soit par voie chirurgicale ou percutanée, l'implantation d'une ECMO peut être réalisée au lit du patient, y compris dans des centres ne disposant pas d'une activité de chirurgie cardiaque, grâce au développement des Unités Mobiles<sup>15-17</sup>. Celles-ci permettent le déploiement en urgence de cette technique dans des centres n'en disposant pas.

En raison de la taille des canules utilisées, l'ECMO présente des complications vasculaires (Ischémie de membre, syndrome de loges, nécrose, thrombose, dissection, lésions vasculaires...) <sup>80</sup>. L'ischémie de membre représente la principale d'entre elles, avec une fréquence variant de 10 à 30 % suivant les équipes <sup>81-84</sup>. La prévention de survenue de cette complication repose sur la mise en

place d'un dispositif de reperfusion introduit dans l'artère fémorale superficielle<sup>84</sup>. L'utilisation de canule de plus petit diamètre peut également avoir un intérêt mais reste limité par la corrélation entre la taille de la canule, le drainage veineux (conditionnant le débit), et l'hémolyse (forces de cisaillement). D'autre part, la canulation et la décanulation présentent également des complications vasculaires, hémorragiques et septiques<sup>80</sup>, venant s'ajouter au syndrome inflammatoire et aux complications hémorragiques, septiques et emboliques auxquelles expose la technique par ailleurs.

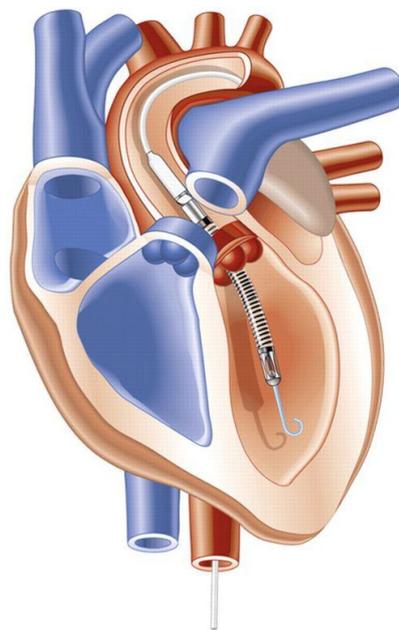
Dans tous les cas, et quelle que soit la stratégie de canulation choisie, le drainage veineux entraîne une réduction de la précharge du cœur et la réinjection artérielle, s'effectuant toujours dans l'aorte de manière rétrograde, augmente les pressions diastoliques et systoliques<sup>85</sup> et la post-charge du VG (figure 11). Cette dernière, de manière variable en fonction de la fonction VG native<sup>86</sup>, entrainera une augmentation des pressions de remplissage du VG<sup>86, 87</sup>, et possiblement un œdème pulmonaire<sup>88</sup>. Il s'agit là d'une limite importante de l'ECMO, inhérente à la technique même, et pour lequel de nombreuses techniques de décharge (*venting*) sont décrites, sans apporter à ce jour de réponse parfaite. La gestion d'un patient sous ECMO reste donc relativement complexe et spécialisée, les résultats et les complications sont liés à l'expérience du centre et nécessite une prise en charge dans des équipes entraînées<sup>74</sup>.

**Figure 11: Représentation schématique des effets de l'Impella (A) et de l'ECMO (B) sur la courbe Pression-Volume<sup>76</sup>.**

### **L'Impella®.**

Les pompes impella® (Abiomed®) sont des pompes axiales non pulsatiles intracardiaques. Le mécanisme repose sur une turbine à flux continu non pulsatile (*impeller*) qui aspire le sang dans un cathéter (figure 12). Pour éviter la thrombose du dispositif, une purge du système au serum hépariné est nécessaire. Il existe plusieurs modèles de pompes : Impella 2.5, Impella CP et Impella 5.0 pour l'assistance ventriculaire gauche (et plus récemment une Impella RP pour l'assistance ventriculaire droite<sup>89</sup>). Ces pompes sont positionnées par voie rétrograde sous contrôle radioscopique au travers de la valve aortique de sorte que

la pompe aspire le sang dans le ventricule gauche et le réinjecte dans l'aorte. Ainsi, l'Impella diminue les pressions et les volumes ventriculaires et le travail du myocarde<sup>21, 37</sup>, et réduit donc la consommation en oxygène du myocarde ( $mVO_2$ ), tout en générant un débit d'assistance. D'un point de vue théorique, l'Impella semble donc parfaitement répondre à l'équation du choc cardiogénique post infarctus, puisqu'elle génère à la fois un débit d'assistance mais assure également une décharge du ventricule gauche. Pour autant, il n'existe pas à ce jour d'étude randomisée contrôlée comparant l'ECMO veino-artérielle à des dispositifs percutanés comme l'Impella, dans le choc cardiogénique post infarctus.



**Figure 12: Représentation schématique d'une Impella (fournie par ABIOMED®).**

Suivant le modèle utilisé, les débits d'assistance, les tailles des cathéters et les techniques d'implantations diffèrent. L'impella 2.5 et l'impella CP (*Cardiac Power*) peuvent être implantées par voie percutanées, l'impella CP présentant l'avantage d'assurer un débit jusqu'à 3-4 L/min. L'impella CP est la pompe de la famille Impella la plus utilisée actuellement dans le monde de la cardiologie interventionnelle et donc dans le choc cardiogénique post infarctus. Son positionnement se fait sous contrôle d'amplificateur de brillance et nécessite donc un accès à une salle de cardiologie/radiologie interventionnelle.

Le fonctionnement de la pompe dépend étroitement de son correct positionnement dans le ventricule gauche. Aussi, il existe des capteurs de pressions permettant de dépister une migration de la pompe ou des phénomènes de succion. De nombreux systèmes d'alarmes (succion, positionnement, purge, puissance électrique...) équipent cette pompe et guident le clinicien dans la prise en charge de ces patients. S'agissant d'une implantation par voie endovasculaire, l'Impella peut occasionner des complications vasculaires<sup>77, 86</sup>, ou cardiaques (perforation, lésions valvulaires), mais la principale complication à laquelle expose cette technique est l'hémolyse, estimée à 5 à 10 % des cas<sup>90, 91</sup>. Celle-ci pouvant engendrer une insuffisance rénale, nécessite parfois le retrait de du dispositif si la réduction de la vitesse de rotation de suffit pas<sup>91-94</sup>, ou n'est pas possible (intolérance hémodynamique). Le positionnement, les débits générés et l'hémolyse constituent des limites de cette technique, qui pour générer des débits significatifs, doit augmenter sa vitesse de rotation dans un cathéter de petite taille, source d'hémolyse.

## 2. Décharge ventriculaire dans l'ischémie myocardique

La mortalité et le développement d'une insuffisance cardiaque sont corrélés à la taille de l'infarctus<sup>37, 95</sup>. Plus l'infarctus est étendu et plus le remodelage ventriculaire sera important, avec le développement d'une hypertrophie myocardique et l'enclenchement de mécanismes adaptatifs neuro-humoraux (Système rénine Angiotensine, système sympathique)<sup>37</sup>. Aussi, la réduction de la taille de l'infarctus est un enjeu important pour réduire la mortalité et la survenue d'une insuffisance cardiaque.

La reperfusion précoce, par angioplastie ou fibrinolyse, est la stratégie thérapeutique efficace la plus adaptée pour limiter les effets de l'ischémie et réduire la taille de l'infarctus<sup>96-99</sup>, avec une plus grande efficacité de l'angioplastie sur la fibrinolyse<sup>100, 101</sup>. Aussi, les stratégies de prise en charge de l'infarctus du myocarde n'ont eu de cesse de réduire le délai de reperfusion ("*door to balloon time*"), répondant à l'adage "*time is muscle*"<sup>37, 102, 103</sup>, et ont permis de réduire la mortalité liée à l'infarctus du myocarde<sup>37, 102</sup>. Toutefois, de récentes études montrent qu'en deçà d'un certain délai (*door to balloon time* en dessous de 90 min), une réduction du délai de reperfusion ne semble pas réduire la mortalité ou la survenue d'insuffisance cardiaque<sup>104</sup>.

Une approche plus récente pour réduire la taille de l'infarctus du myocarde, consiste à décharger le ventricule gauche<sup>37</sup>. Cette stratégie repose sur la physiopathologie même de l'ischémie myocardique, qui résulte d'un déséquilibre de la balance entre la consommation en oxygène du myocarde et ses apports<sup>105</sup>. La reperfusion précoce consiste à restaurer les apports en oxygène dans une situation d'ischémie, avec les conséquences de l'ischémie reperfusion. La décharge ventriculaire avant la reperfusion consiste à réduire d'abord la consommation en oxygène du myocarde afin de limiter l'ischémie et de restaurer ensuite les apports par la reperfusion. Plusieurs travaux expérimentaux, ont en effet mis en évidence qu'il existait une corrélation entre la surface de la courbe Pression-Volume (*Pressure-Volume Area*, PVA) et la consommation en oxygène (mVO<sub>2</sub>), et que la décharge mécanique du ventricule gauche réduisait la taille de l'infarctus du myocarde (figure 13)<sup>27, 106, 107</sup>.

Plus récemment, Kapur<sup>108</sup> proposa un concept nouveau dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde, en posant comme objectif non pas le "*door to balloon*" mais le "*door to unloading*" (décharge précoce du ventricule gauche, avant reperfusion). Il montre en effet, dans un modèle porcin d'infarctus du myocarde, que la décharge précoce du ventricule gauche, durant 30 minutes avant la reperfusion, réduit d'avantage la taille de l'infarctus que la reperfusion précoce<sup>108</sup>.

**Figure 13: Concept du "door to unloading" (Uriel N, J Am Coll Cardiol 201;72(5):569-80)<sup>37</sup>.**

Le mécanisme impliqué dans la réduction de la taille de l'infarctus, ne reposerait pas seulement sur la réduction de la  $mVO_2$  et les conséquences mécaniques de la décharge ventriculaire, mais aussi sur des mécanismes de conditionnement impliqués dans l'ischémie reperfusion<sup>21</sup>. Une étude, publiée par la même équipe, a mis en évidence un lien entre la décharge avant reperfusion dans l'infarctus du myocarde, et les mécanismes de préconditionnement<sup>21</sup>. Cette équipe a en effet montré que la décharge ventriculaire s'accompagnait d'une augmentation de la production de SDF1- $\alpha$  et CXCR4 dans la zone infarctée. Ces protéines activeraient Erk1/2 et Akt et inhiberaient la glycogène synthase kinase (GSK-3 $\beta$ ), réduisant ainsi l'hyperperméabilité de la membrane mitochondriale impliquée dans l'apoptose<sup>21</sup>. Ces mécanismes restent à ce jour mal connus et reposent sur trop peu d'éléments pour établir un solide lien entre la décharge ventriculaire et les mécanismes d'ischémie-reperfusion et d'apoptose.

La mise en place d'une assistance circulatoire dans l'infarctus du myocarde, avant la réalisation de la coronarographie, avec comme objectif de décharger le ventricule avant d'assurer sa reperfusion, n'est pas une pratique courante ou recommandée actuellement. Des données de registres américains<sup>76, 109</sup> suggèrent que cette stratégie serait bénéfique. Sur une série multicentrique (registre) de 287 patients, Basir a montré que la mise en place d'une Impella avant la coronarographie et avant même l'initiation des inotropes est un facteur indépendant améliorant la survie<sup>76, 109</sup>. Il a aussi montré que la précocité d'initiation de

l'assistance (Impella) par rapport à la survenue de l'infarctus améliorerait la survie de manière significative (66% si l'implantation était réalisée à moins de 75 min, 37% entre 75 et 265 min, et 26% au delà de 265 min)<sup>76, 109</sup>. Ces études présentent toutefois de nombreux biais et limites, et les résultats encourageants nécessitent d'être confirmées par des essais randomisés contrôlés. Un essai prospectif multicentrique randomisé entre Impella CP 30 minutes avant et immédiatement après coronarographie est mené depuis 2017 aux états-unis (Annexe 3: Door to unloading with Impella CP system in Acute myocardial infarction [DTU]; NCT 03000270). Les résultats préliminaires de faisabilité seront prochainement publiés, et l'essai se poursuit.

# **EXPERIMENTATIONS ANIMALES**

# **EXPERIMENTATIONS ANIMALES**

## ***MODELE OVIN***

## MODELE SUR LA BREBIS

Afin d'évaluer les effets de l'Impella et de l'ECMO sur les conditions de charge du ventricule et leur impact sur la taille de l'infarctus dans un modèle d'ischémie myocardique, nous avons initialement choisi un modèle d'ischémie myocardique, utilisé dans le laboratoire de Louvain<sup>27</sup>. Ce modèle d'infarctus sur la brebis, était un modèle chirurgical nécessitant une thoracotomie et l'occlusion coronaire était réalisée en ligaturant deux branches diagonales. La reperfusion était réalisée en levant cette ligature.

Ce modèle, ayant déjà été utilisé à Louvain, nous était apparu plus aisé à maîtriser et permettait plusieurs mesures invasives. D'une part, nous procédions à une mesure directe des débits coronaires (tronc commun) et de l'artère pulmonaire grâce à des débitmètres. D'autre part, une mesure directe des lactates et de la SVO<sub>2</sub> du sinus coronaire, nous permettait d'évaluer le métabolisme myocardique (mVO<sub>2</sub>). Le modèle n'ayant pas été utilisé depuis les années 2000, plusieurs semaines ont été nécessaires pour le rendre opérationnel.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude a été menée sur 20 brebis *Dorset* adultes de 50 à 70 kg, en bonne santé. Le modèle animal utilisé était un modèle d'infarctus aigu du myocarde chez la brebis, développé à l'Université catholique de Louvain (Belgique), et approuvé par le comité d'éthique de l'université. Les expérimentations ont été réalisées au laboratoire animal de l'Université Catholique de Louvain, où le modèle expérimental animal a été développé.

Une occlusion coronaire était réalisée (T0). 90 minutes après cette occlusion coronaire (T1), on procède à la mise en place d'une assistance circulatoire (ECMO ou Impella). 60 minutes après le début de l'assistance circulatoire (T2), on lève l'occlusion coronaire. Après 120 minutes de reperfusion coronaire, on procède à l'euthanasie des animaux (T3). Le choix du dispositif d'assistance (groupe ECMO et Impella) était fait de manière aléatoire par un tirage au sort avant le début de chaque procédure.

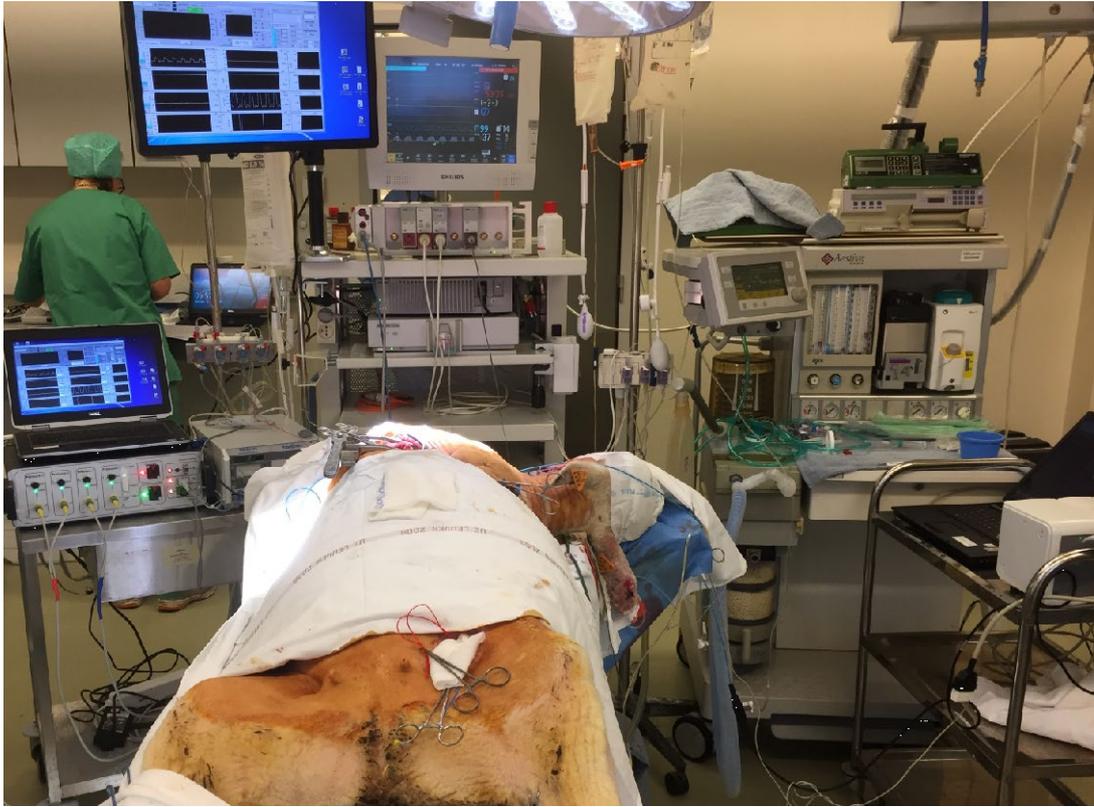
### 1. Procédure opératoire

#### Anesthésie

Les animaux ont été prémédiqués par une injection de kétamine (15mg/Kg en intramusculaire). L'anesthésie générale était induite et entretenue avec de l'halothane (0,5-2%) et de la kétamine en intramusculaire. Les animaux étaient intubés et ventilés mécaniquement.

#### Monitoring

Un contrôle gazométrique était assuré pour maintenir les paramètres ventilatoires dans des normes physiologiques. Un monitoring de l'ECG et des pressions artérielle et veineuse centrale étaient assurés en continu par un cathéter artériel positionné dans l'artère de l'oreille de la brebis, et par un cathéter veineux jugulaire droit. Une voie veineuse de remplissage jugulaire et une sonde naso-gastrique étaient mises en place. Un monitoring de la température corporelle était réalisé.



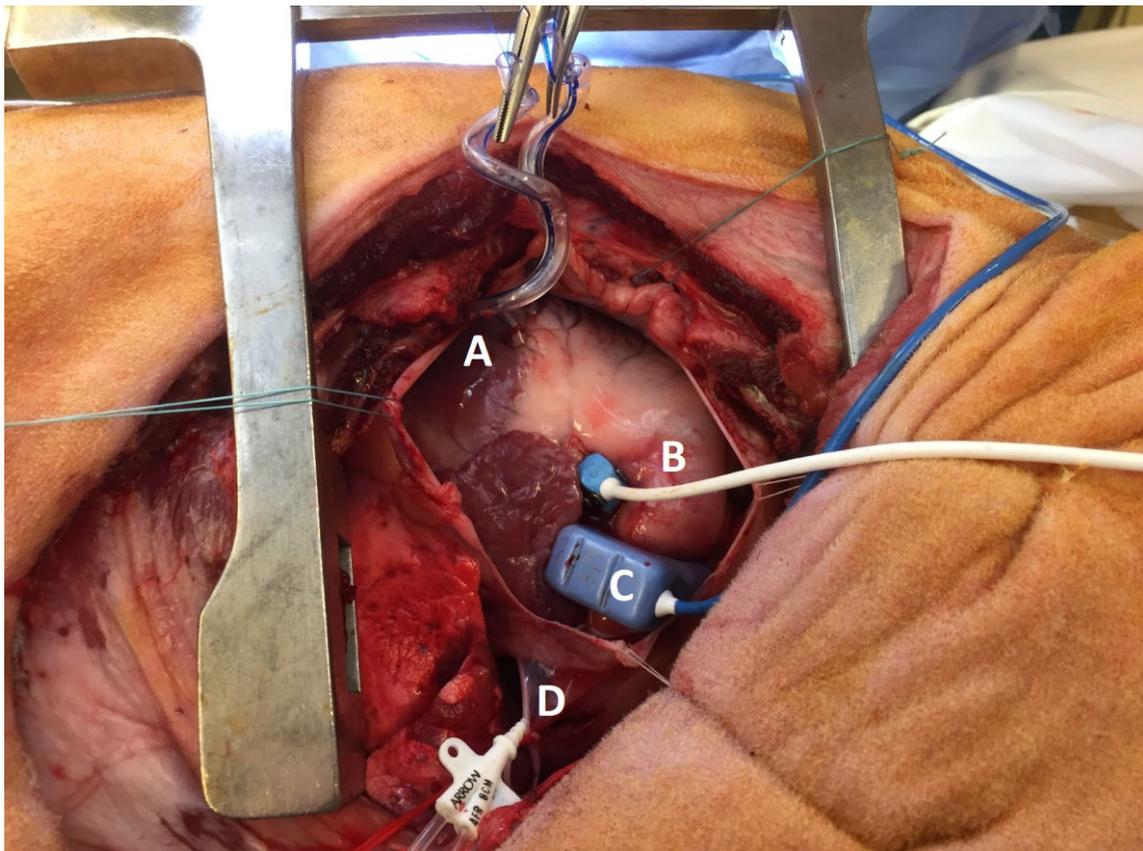
**Figure 14: Installation de la brebis et monitoring per-procédure.**

Lorsque les conditions hémodynamiques l'exigeaient, une injection d'adrénaline ou de norépinephrine était administrée, ou une défibrillation par choc électrique externe était délivrée, conformément aux pratiques cliniques usuelles. Toutes ces données étaient colligées sur une feuille de surveillance pré-opératoire.

### **Protocole opératoire**

Une thoracotomie antéro-latérale gauche était réalisée dans le 4<sup>ème</sup> espace intercostal. Après ouverture du péricarde, le cœur était exposé par suspension péricardique. Un cathéter était introduit dans le sinus veineux coronaire et la veine hémiazygos était ligaturée. Les vaisseaux jugulaire et carotidien gauche, et l'artère fémorale droite pour le groupe ECMO, étaient disséqués et contrôlés. 200 UI / kg d'héparine étaient injectés. Un monitoring des valeurs d'ACT durant toute la procédure était réalisé avec un objectif d'ACT > 250s.

Le tronc de l'artère pulmonaire était disséqué, et une sonde de débit-mètre ultrasonique (PAU 18/20 Transonic Inc., Ithaca, New York) de 18 à 20 mm selon les cas était mise en place autour de l'artère pulmonaire. Le tronc commun de l'artère coronaire gauche était disséqué, et une sonde de débit-mètre ultrasonique (PS6, Transonic Inc., Ithaca, New York) de 6 mm était mise en place autour du tronc commun.



**Figure 15: Thoracotomie antérolatérale gauche. A: Ligature coronaire (2 artères diagonales) sur lacettes. B: Débitmètre sur le tronc commun. C: Débitmètre sur l'artère pulmonaire. D: Catheter dans le sinus veineux coronaire.**

Une sonde de conductance (transducteur micromanométrique, Millar Instruments, Inc., Houston, Texas) était placée dans le ventricule gauche sous contrôle radiologique (amplificateur de brillance), à travers la carotide gauche.

Les 2 premières artères diagonales étaient identifiées et encerclées de deux fils de prolène 2/0 sur « tirettes », permettant de les ligaturer temporairement pour modéliser l'infarctus du myocarde, puis de les relâcher pour modéliser la revascularisation.

## 2. Hémodynamique et mécanique ventriculaire

### Monitoring hémodynamique

Les données électrocardiographiques et hémodynamiques étaient monitorées en continu, grâce aux dispositifs de surveillance peropératoire :

- Fréquence Cardiaque : FC (/min)
- Saturation capillaire en Oxygène : SPO2 (%)
- Pression Artérielle systémique : PA (mmHg) (fémorale et oreille).
- Saturation du sang veineux mêlé en Oxygène : SVO2 (%).
- Pression Artérielle Pulmonaire : PAP (mmHg).
- Pression veineuse centrale : PVC (mmHg)
- Température corporelle : T° (° C)
- EtCO<sub>2</sub> et Pression de ventilation.
- Débits d'assistance des dispositifs d'assistance circulatoire.
- Débit pulmonaire et du Tronc Commun (*Débitmètre Transonic®*).

### Catheter de Conductance

Le cathéter de conductance permettait d'enregistrer des boucles Pression-Volume du ventricule gauche, et ainsi de déterminer le Stroke Volume du ventricule gauche à partir des différentielles P/V (dp/dV max et min) :

- Débit cardiaque : CO (L/min).
- Fraction d'éjection du ventricule gauche : FEVG (%).
- Pression Télé-Diastolique du VG : PTDVG (EDP) (mmHg)).
- Pression Télé-Systolique du VG : PTSVG (ESP) (mmHg).
- Volume Télé-Diastolique du VG : VTDVG (EDV) (mL).
- Volume Télé-Systolique du VG : VTSVG (ESV) (mL).
- Volume d'Ejection Systolique (Stroke Volume): SV (mL).
- Relation Pression-Volume Télé Diastolique : EDPVR (mmHg/mL).
- Relation Pression-Volume Télé Systolique : ESPVR (mmHg/mL).
- Réserve de travail systolique : PRSW (mmHg).

### **3. Prélèvements biologiques**

Durant la totalité de la procédure des prélèvements biologiques étaient réalisé :

#### **Numération Formule Sanguine et Hémostasie**

- Hématocrite : Hte (%)
- Hémoglobine : Hb (g/dL)
- Numération des Globules Rouges, Globules blancs et plaquettes.
- Hémoglobine plasmatique libre (pfHb) (mg/dL)
- Lactate déshydrogénase : LDH (UI/L)
- Temps de coagulation activé : ACT (s)
- Fibrinogène (g/L)

#### **Ionogramme sanguin**

- Sodium (Na) (mmol / l)
- Potassium (K) (mmol / l)
- Chlorure (Cl) (mmol / l)
- Bicarbonate (mmol / l)
- Calcium: Ca (mmol/L).
- Protéines totales (g / l)
- Créatinine sérique (mg / dl)
- Urée sérique (mg / dl)
- Bilirubine totale (mg / dl)
- Troponine
- Créatinine PhosphoKinase : CPK.
- Myoglobine : Mb.
- Pyruvate.
- Glycémie : Glu (mg/dl).

#### **Gazométries artérielle et veineuse**

- pH
- Pression partielle en Dioxyde de Carbone : pCO<sub>2</sub> (mmHg).

- Pression partielle en Dioxygène: pO<sub>2</sub> (mmHg).
- Bicarbonate : cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol / l)
- Base excess : BE (mmol / l)
- Saturation en Oxygène : SO<sub>2</sub> (%)
- Dioxyde de carbone dissout : CtCO<sub>2</sub> (mmol/L).
- Lactates : Lac (mmol/L).

#### 4. Métabolisme myocardique

La coronaire gauche de la brebis vascularise exclusivement le ventricule gauche. Tout le sang veineux du ventricule gauche est drainé dans le sinus coronaire, alors que le sang veineux du ventricule droit est drainé directement dans l'atrium droit. Ainsi, le monitoring du flux coronaire gauche évalue la perfusion du ventricule gauche, et la différence de concentration en oxygène entre l'artère et le sinus coronaire reflète la consommation en oxygène du ventricule gauche. Les gazométries du sang artériel et du sinus coronaire étaient donc analysées, grâce à un automate de biologie délocalisée. La mVO<sub>2</sub> pouvait ainsi être déterminée ( $mVO_2 = (aO_2 - vO_2) \times \text{débit coronaire}$ ).

Le métabolisme lactique du myocarde était évalué en analysant le ratio d'extraction en lactates à partir des concentrations en lactates dans le sang artériel et dans le sang veineux du sinus coronaire.

## **5. Evaluation de la taille de l'infarctus**

Après euthanasie de l'animal, le cœur était explanté et les premières artères diagonales réocclusent en les ligaturant. On effectuait la coloration bleu Evans (1%) par injection intracoronaire directe, jusqu'à ce que la zone à risque soit bien visible et clairement délimitée.

Le cœur était ensuite pesé et rincé, puis des tranches de myocarde de 1cm étaient réalisées perpendiculairement à l'axe du ventricule gauche. L'aire à risque (*Area at Risk, AAR*) était déterminée comme la zone non colorée par le Bleu Evans. Les tranches de myocarde étaient alors plongées durant 10-15 minutes dans une solution de triphényltetrazolium chloride (TTC) 1% à 37°C pour déterminer la zone infarctée (analyse colorimétrique sur *Osirix* et *ImageJ*).

## **6. Analyses statistiques**

Les valeurs sont présentées en moyenne  $\pm$  déviation standard. Les analyses statistiques ont été réalisées avec SPSS 23 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) par un statisticien. Les comparaisons directes des valeurs entre les deux groupes ont été réalisées avec un test-t de student. Une valeur  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Les données de  $mVO_2$ , de débits coronaire et pulmonaire et de pression pulmonaire ont été analysées par une analyse de variance post-hoc de Newman-Keuls.

## RÉSULTATS

En réalisant une première série de 15 animaux (5 animaux pour mettre au point le modèle et 10 animaux inclus), nous avons été confrontés à une grande instabilité hémodynamique (fibrillation ventriculaire) des animaux et aux limites d'un modèle chirurgical. Les animaux faisaient l'objet d'un refroidissement lié à la durée de la préparation et de la procédure chirurgicale. Les pertes sanguines étaient parfois importantes au fil de la procédure, et la dissection du tronc commun pour mettre en place le débitmètre, s'est avérée techniquement difficile. Par ailleurs, l'ouverture du péricarde joue possiblement un impact sur les variations de charges ventriculaires. Une première analyse des résultats a montré une grande variabilité des données des courbes pression-volumes, rendant ininterprétables les données hémodynamiques. Par ailleurs, les résultats obtenus n'étaient pas conformes aux résultats attendus et à certains travaux publiés. Nous avons donc décidé de compléter la série par 10 animaux supplémentaires.

### 1. Hémodynamique

Dans ce modèle ovin, l'abord chirurgical thoracique (thoracotomie) a entraîné des pertes hémorragiques nécessitant un remplissage vasculaire et rendant les interprétations difficiles. De plus, l'occlusion des artères coronaires par ligature directe, associée à l'ouverture du péricarde, la dissection de l'artère pulmonaire et du tronc communs, ont occasionné une grande intolérance hémodynamique. Tous les animaux ont nécessité plusieurs défibrillations et 14 animaux sur 20 ont nécessité un massage cardiaque interne. 5 animaux sont décédés avant le début de la phase d'assistance. 9 animaux ont été assistés par ECMO et 6 par Impella.

Dès le démarrage de l'assistance circulatoire, on observait une chute des pressions artérielles pulmonaires (figure 16) et des débits artériels pulmonaires (figure 17) dans le groupe ECMO, alors qu'ils étaient stables ou augmentés dans le groupe Impella.

### Pression Artérielle Pulmonaire

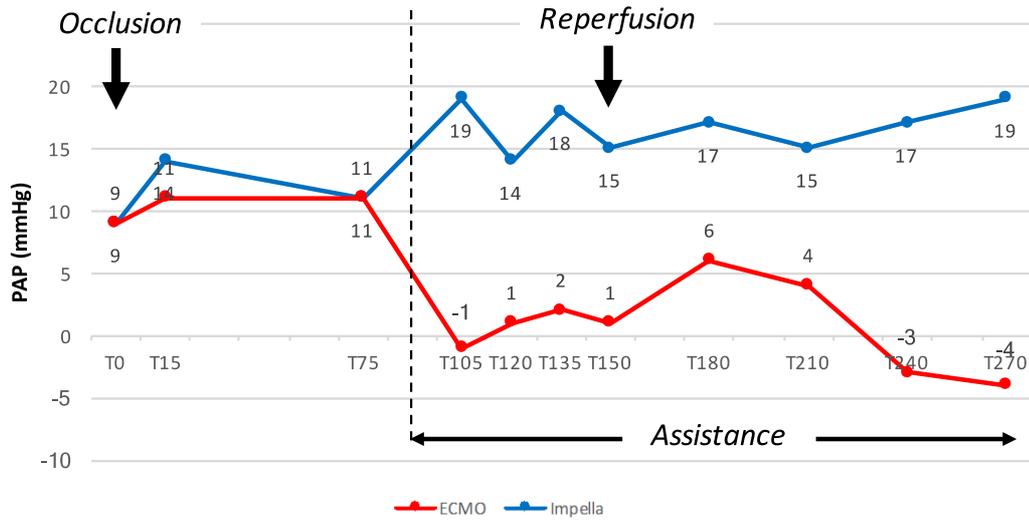


Figure 16: Pression artérielle pulmonaire.

### Débit Pulmonaire

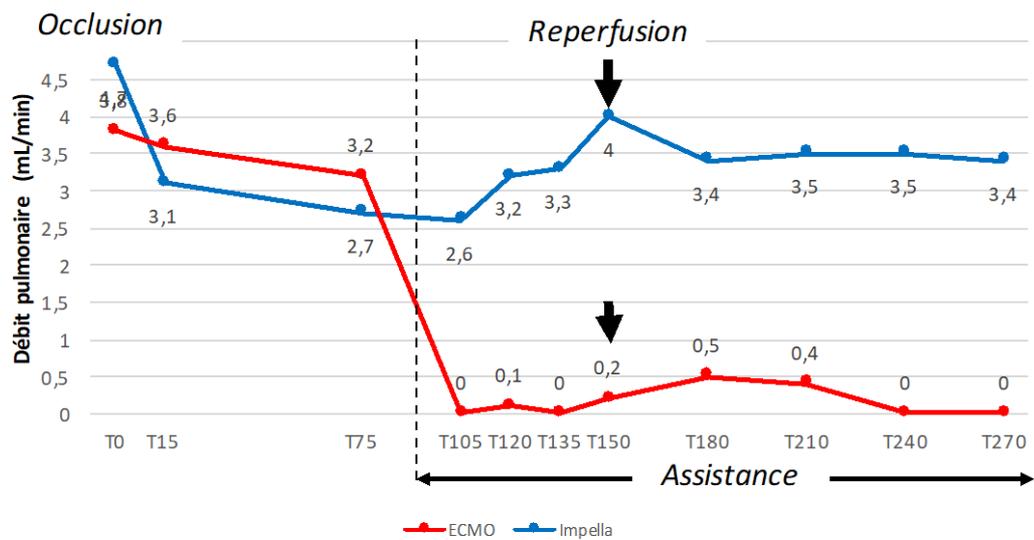
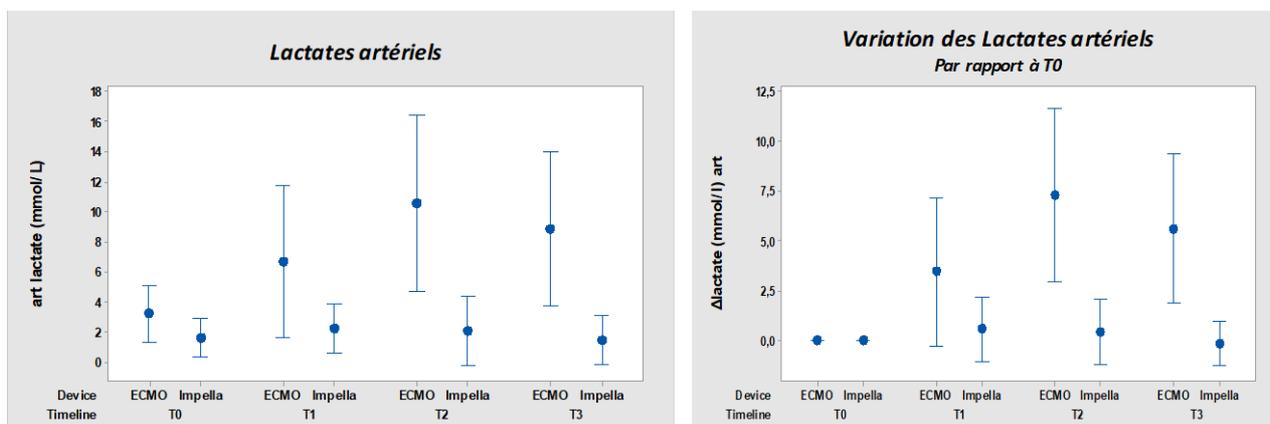


Figure 17: Débit artériel pulmonaire.

Les données du catheter de conductance ne sont pas présentées car ininterprétables, en raison de problèmes liés à la stabilité du catheter et à d'importants artefacts.

## 2. Perfusion tissulaire

Les lactates ne différaient pas significativement entre les groupes mais avec une importante variabilité au sein de chaque groupe, et notamment du groupe ECMO, en raison de l'instabilité hémodynamique (figure 18).



**Figure 18: Lactates artériels dans les groupes ECMO & Impella à T0 (occlusion coronaire), T1 (démarrage de l'assistance), T2 (reperfusion coronaire) et T3 (sacrifice).**

Compte tenu de l'extrême variabilité des données et de l'instabilité hémodynamique majeure induisant une réanimation intensive (amines, massage cardiaque, défibrillation), nous ne rapportons pas les données de courbes pression volume, car elles nous semblent ininterprétables.

De plus, lors des premières expérimentations, le catheter de conductance s'est avéré usé, et certains capteurs donnaient des résultats erronés. Nous avons alors été contraints de changer de dispositif pendant cette première série animale, rendant alors hasardeuse l'interprétation de résultats de deux dispositifs différents, dont l'un dysfonctionnait.

### 3. Consommation en oxygène du myocarde (mVO<sub>2</sub>)

La mesure des gazométries veineuses et des lactates du sinus veineux coronaires, corréliées au débit de perfusion coronaire nous permettaient de déterminer la mVO<sub>2</sub>. Celle-ci est présentée dans la figure 19 et montre que dans les deux groupes, la consommation en oxygène tend à diminuer sous assistance circulatoire (p=0,12 pour Impella et p=0,08 pour ECMO). En outre, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les deux groupes.

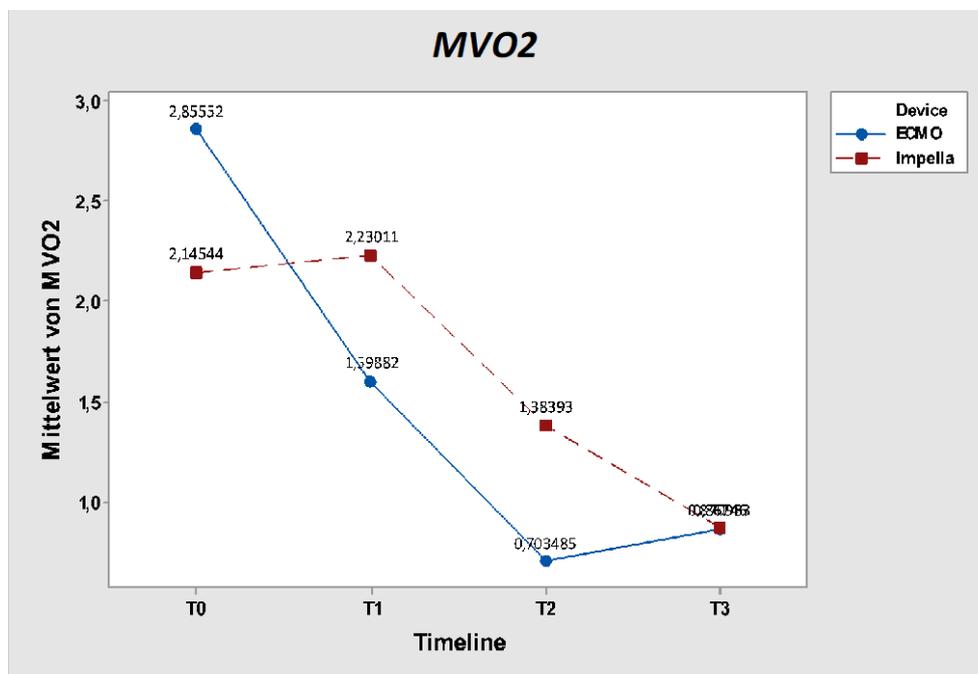


Figure 19: MVO<sub>2</sub> dans les groupes ECMO & Impella à T0 (occlusion coronaire), T1 (démarrage de l'assistance), T2 (reperfusion coronaire) et T3 (sacrifice).

#### 4. Débit coronaire gauche

Après occlusion coronaire, le débit coronaire gauche était diminué dans les deux groupes (figure 20). Après démarrage de l'assistance circulatoire (T90), notre modèle n'a pas mis en évidence de différence significative de débit coronaire gauche entre les deux groupes. En outre, dans les deux groupes, le débit coronaire était augmenté sous assistance circulatoire. On note une différence statistiquement significative entre les débits à T75 et T105 dans les deux groupes ( $p= 0,034$  et  $0,027$  pour les groupes Impella et ECMO). En revanche, il n'existe pas de différence significative entre les débits coronaires gauches à T0 et sous assistance dans les deux groupes. Les assistances semblent restaurer un débit de perfusion coronaire semblable à ce qu'il était avant l'occlusion coronaire.

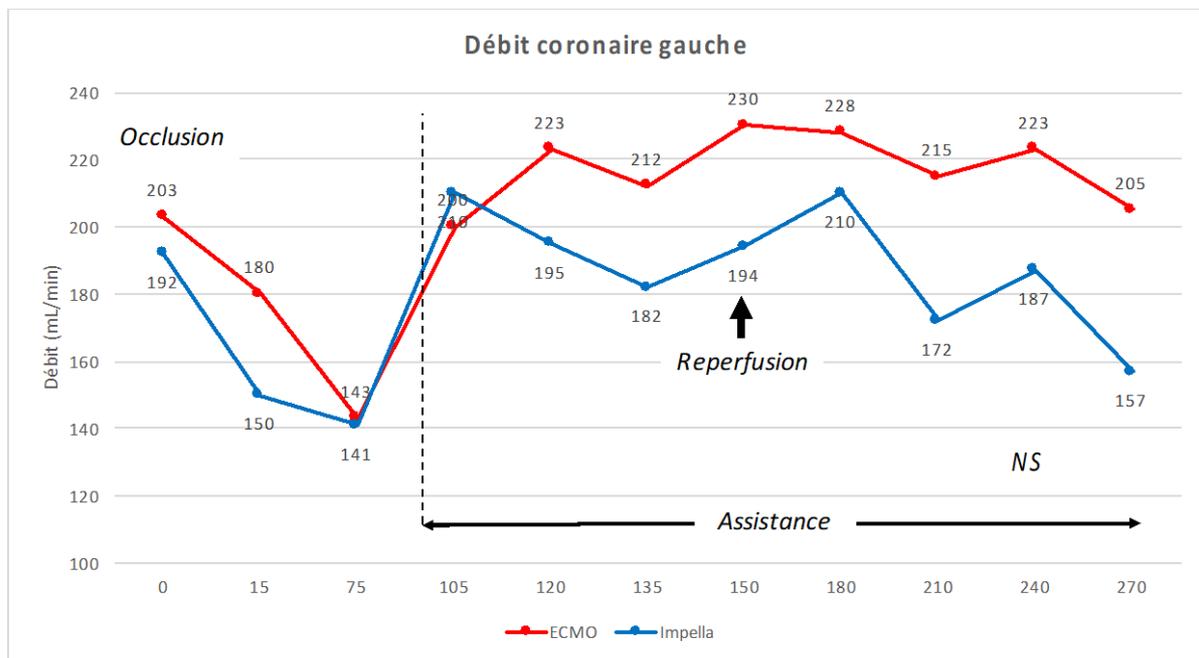


Figure 20: Débit coronaire gauche (tronc commun) dans les groupes ECMO & Impella.

## 5. Taille de l'infarctus du myocarde

La coloration du myocarde a échoué sur plusieurs animaux, et n'a pu être interprétée que sur 10 animaux (6 ECMO et 4 Impella). Sur les coupes réalisées, notre travail n'a pas mis en évidence de différence de taille de l'aire à risque ni de l'infarctus de myocarde ou des valeurs de troponines entre les deux groupes (figures 21 et 22).

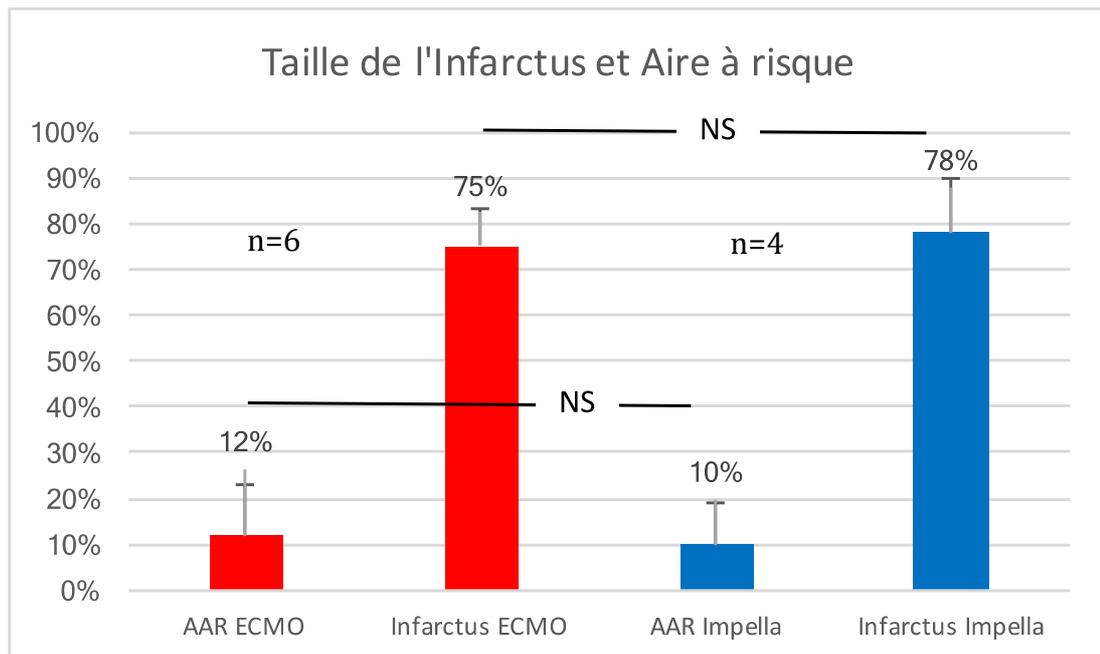


Figure 21: Taille de l'infarctus (% AAR) et de l'aire à risque (% myocarde).

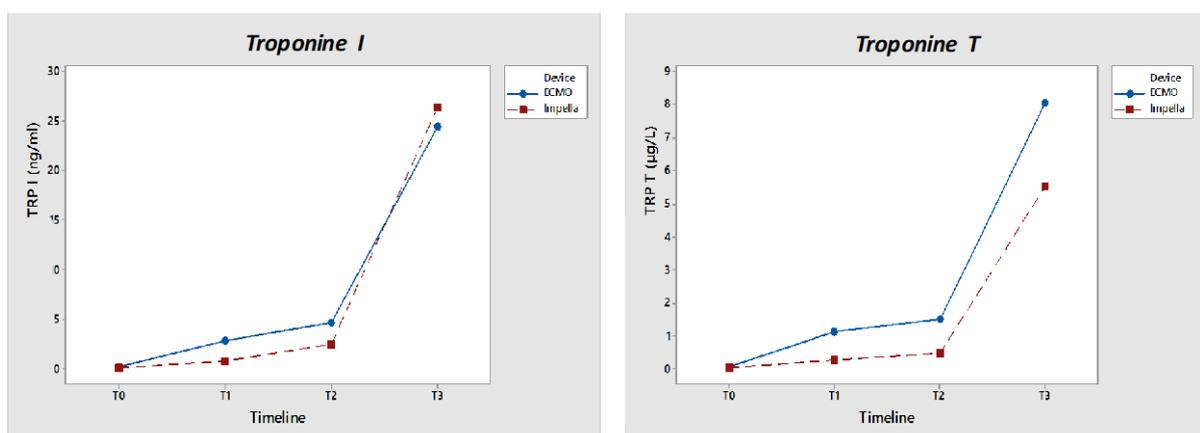


Figure 22: Troponines I et T dans les groupes ECMO & Impella à T0 (occlusion coronaire), T1 (démarrage de l'assistance), T2 (reperfusion coronaire) et T3 (sacrifice).

# **EXPERIMENTATIONS ANIMALES**

## ***MODELE PORCIN***

## MODELE SUR LE PORC

L'analyse des données du premier modèle a mis en évidence que les données de base étaient trop variables et entraînaient d'importants biais concernant les évaluations hémodynamiques, rendant les interprétations des courbes pression-volume difficiles, voire impossibles.

La variabilité des données portait principalement sur l'instabilité hémodynamique des animaux. Le modèle chirurgical nous est alors apparu trop agressif pour permettre de constituer un modèle stable d'ischémie myocardique aigu, expliquant possiblement la discordance entre les résultats obtenus et ceux attendus. Par ailleurs, le choix d'un anesthésique halogéné pour ce premier modèle était vraisemblablement une erreur compte tenu d'une part du pré conditionnement à l'ischémie qu'il procure, mais également de son élimination par l'oxygénateur de l'ECMO. Aussi, avons-nous changé de modèle animal et choisi le modèle porcin utilisé par Kapur<sup>21, 108</sup>. Celui-ci consiste en un modèle d'ischémie myocardique provoquée par occlusion de l'artère interventriculaire antérieure au niveau de la seconde diagonale en gonflant un ballonnet d'angioplastie.

Pour nous aider dans la mise en place de ce second modèle, deux personnes ayant participé aux travaux de recherche de Narvin Kapur se sont joints à nous (un cardiologue interventionnel et un membre de l'équipe de recherche clinique de Abiomed aux Etats-Unis). Ce modèle a nécessité de maîtriser la cathétérisation des artères coronaires du porc avec une certaine courbe d'apprentissage, mais a permis de développer un modèle plus stable que le premier modèle.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 1. Protocole expérimental

L'étude a été menée sur 10 porcs *Pietrain* de sexe féminin (juvéniles) de  $68,3 \pm 8,14$  kg, en bonne santé.

Les expérimentations ont été réalisées au laboratoire animal de l'Université Catholique de Louvain (Belgique), et ont été approuvées par le comité d'éthique de Louvain (approval n°014/2018). Les manipulations et l'anesthésie des animaux ont été effectuées selon les procédures établies au laboratoire de chirurgie expérimental de l'Université Catholique de Louvain. Le Laboratoire était responsable des manipulations, des soins apportés aux animaux, des procédures chirurgicales et de la traçabilité des documents liés à cette expérimentation.

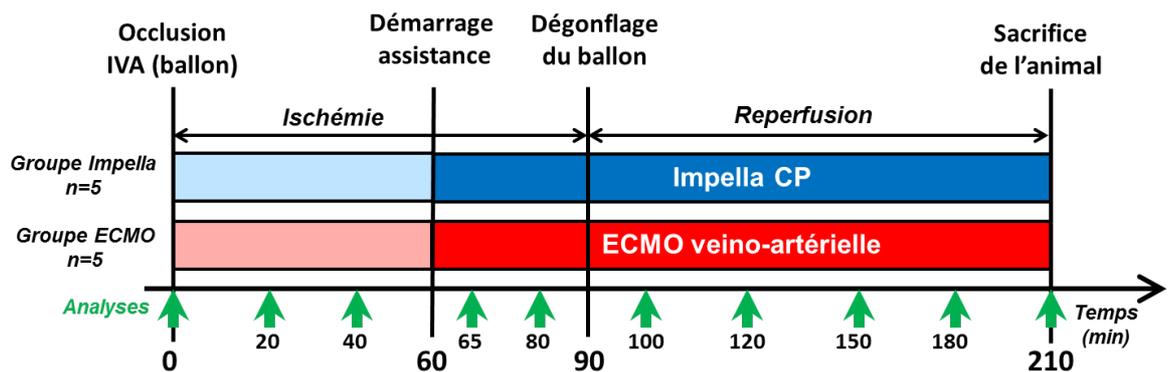


Figure 23: Protocole expérimental.

Une occlusion coronaire était réalisée à T0. 60 minutes après cette occlusion coronaire, on procède à la mise en place d'une assistance circulatoire pour 2 groupes (ECMO et Impella). 30 minutes après le début de l'assistance circulatoire (ECMO ou Impella), soit après 90 minutes d'ischémie myocardique, on lève l'occlusion coronaire. Après 120 minutes de reperfusion coronaire, soit 210 minutes après T0, on procède à l'euthanasie des animaux (figure 23).

Le choix du dispositif d'assistance (groupe ECMO et Impella) était fait de manière aléatoire par un tirage au sort avant le début de chaque procédure.

## 2. Procédure opératoire

### Anesthésie

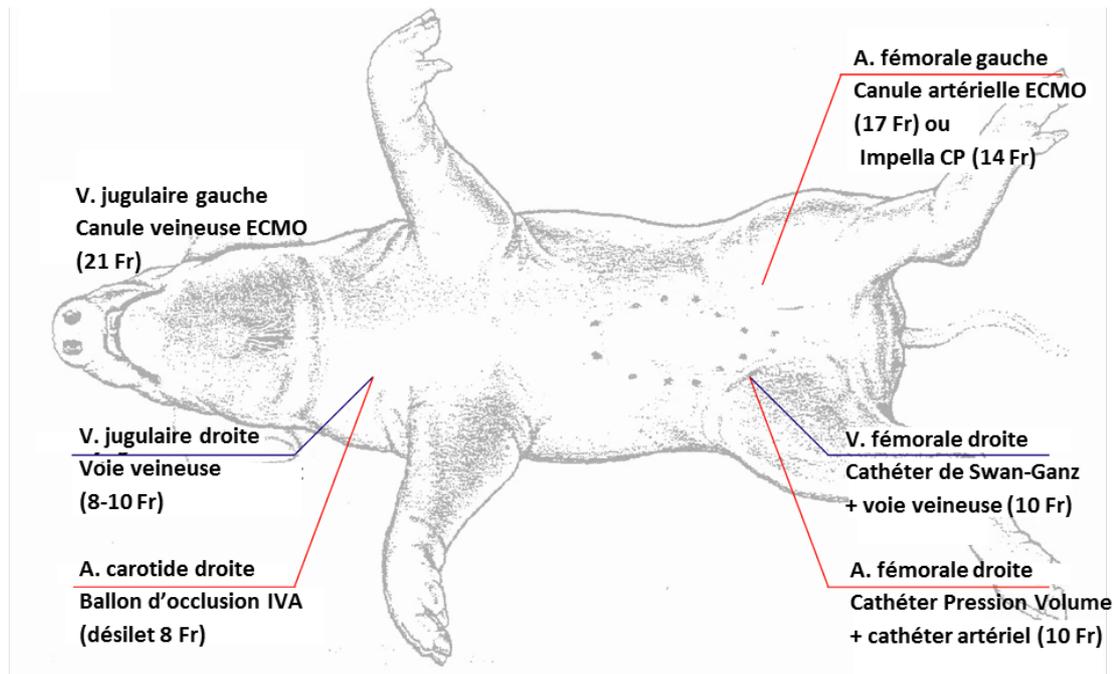
Les animaux ont été prémédiqués par une injection de kétamine (15mg/Kg en intramusculaire). L'anesthésie générale était induite et entretenue par une administration continue de propofol (10 mg/kg/h) et de fentanyl (0,15 mg/kg/min).

Toutes les ponctions des vaisseaux étaient réalisées sous contrôle échographique (figure 24).



**Figure 24: Ponction écho-guidée.**

Un cathéter de 8 à 10 Fr était introduit dans la veine jugulaire droite (Voie veineuse centrale), un cathéter de 8 Fr dans l'artère carotide droite pour la mise en place du ballon d'occlusion coronaire, et des cathéters de 10 Fr étaient introduits dans les veine et artère fémorales droites pour mettre en place respectivement le cathéter de Swan-Ganz, et la sonde de conductance ainsi que le monitoring continu de la pression artérielle (figure 25).



**Figure 25: Représentation schématique des accès vasculaires.**

Les animaux étaient intubés et ventilés mécaniquement, avec une FiO<sub>2</sub> de 25%, et maintenus normocapniques pendant l'expérimentation (impliquant une réduction de la ventilation pendant la phase d'assistance par ECMO). Un contrôle gazométrique était assuré pour maintenir les paramètres ventilatoires dans des normes physiologiques. Un monitoring de l'ECG et des pressions artérielle invasive et veineuse centrale étaient assurés en continu par des cathéters artériels positionnés dans l'artère de l'oreille de l'animal (phase d'induction et conditionnement) et dans l'artère fémorale droite (durant la procédure), et par un cathéter veineux jugulaire droit (figure 25). Une sonde naso-gastrique était mise en place. Un monitoring de la température corporelle était réalisé.

Pour obtenir une relative stabilité rythmique, une administration de 300 mg d'amiodarone était réalisée ainsi qu'une administration continue par voie veineuse de 0,5 mg/kg/h de lidocaïne.

200 UI / kg d'héparine étaient injectés. Un monitoring des valeurs d'ACT durant toute la procédure était réalisé avec un objectif d'ACT > 250s.

Durant la totalité de l'expérimentation, la seule drogue vasoactive/inotrope utilisée était la phényléphrine afin de maintenir une pression artérielle moyenne de 50 mmHg. En cas de fibrillation ventriculaire, une défibrillation par choc électrique externe était réalisée, ainsi que l'administration d'amiodarone ou de lidocaïne, jusqu'à stabilisation. Toutes ces données étaient colligées sur une feuille de surveillance pér-opératoire. Si la fibrillation survenait pendant la phase d'occlusion coronaire, celle-ci était maintenue. En cas d'échec de stabilisation, l'expérimentation était interrompue.

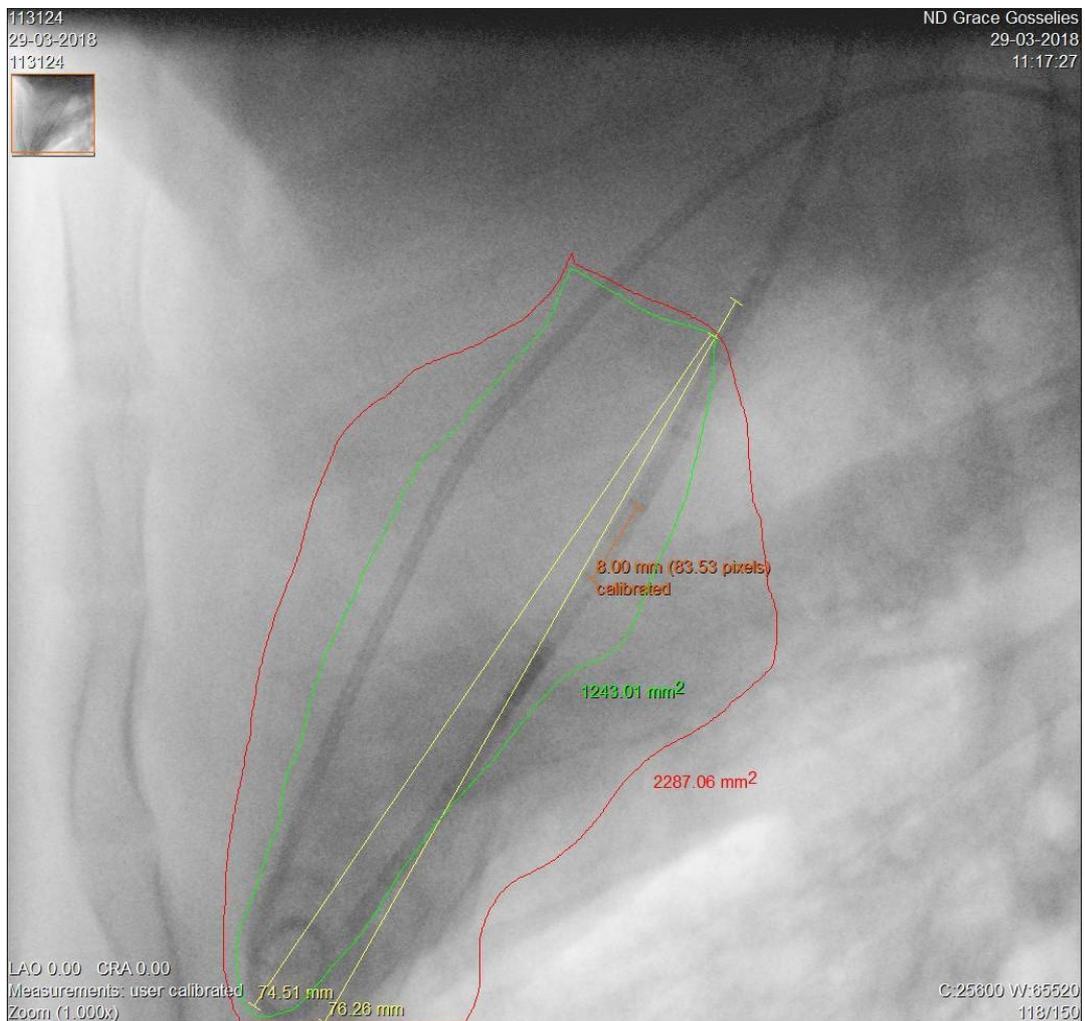


Figure 26: Photographie de l'installation.

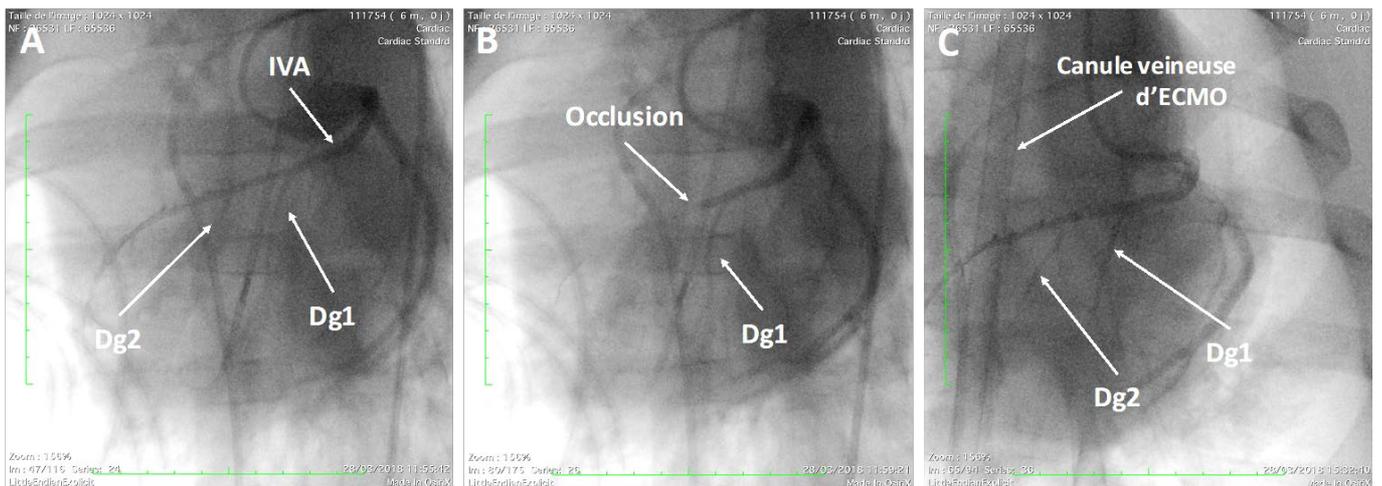
### **Protocole opératoire**

Une fois l'animal anesthésié, et les cathéters mis en place, une sonde de conductance (transducteur micromanométrique, Millar Instruments, Inc., Houston, Texas) était placée dans le ventricule gauche sous contrôle radiologique (amplificateur de brillance General electric), à travers l'artère fémorale droite. La calibration du dispositif était réalisée en gonflant transitoirement un ballon d'occlusion dans la veine cave inférieure.

Après réalisation des mesures de référence, une ventriculographie était réalisée par voie carotidienne droite pour déterminer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de référence (figure 27). Une sonde Judkins coronaire droite (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) de 6 Fr était introduite pour réaliser la coronarographie de référence (figure 28 A) et catheteriser l'artère interventriculaire antérieure, à l'aide d'un guide de 0,014 inch.



**Figure 27: Exemple de Ventriculographie de référence (animal E3).**



**Figure 28: Coronarographie. A: injection de l'IVA (interventriculaire antérieure) et repérage de la seconde diagonale (Dg2). B: Occlusion coronaire (ballonnet gonflé). C: Reperfusion (dégonflage du ballonnet). Dg1 :Première artère diagonale.**

A ce stade de la procédure, on procédait aux mesures hémodynamiques et aux prélèvements biologiques de référence (T0). Une fois les mesures et les prélèvements de références réalisés, on procédait à l'occlusion coronaire, à l'aide d'un ballon de d'angioplastie (Cordis PTA) gonflé dans l'artère interventriculaire antérieure immédiatement après la seconde artère diagonale. Une coronarographie était réalisée pour objectiver l'occlusion coronaire (figure 28 B).

Après 60 minutes d'occlusion coronaire on procédait aux mesures hémodynamiques et aux prélèvements biologiques. Une fois ces mesures et prélèvements réalisés, la phase d'assistance circulatoire était débutée pour les groupes ECLS et Impella (procédures d'implantation décrites ci-après).

Après 90 minutes d'occlusion coronaire (à 30 minutes d'assistance circulatoire), on procédait aux mesures hémodynamiques et aux prélèvements biologiques. Une fois ces prélèvements et ces mesures réalisés, l'occlusion coronaire était levée en dégonflant le ballonnet et débutait alors la phase de reperfusion coronaire. Une coronarographie était réalisée pour objectiver la correcte reperfusion coronaire (figure 28 C).

Après 120 minutes de reperfusion coronaire, soit 210 minutes après l'occlusion coronaire, on procédait aux mesures hémodynamiques et aux prélèvements biologiques.

Une fois ces mesures et prélèvements réalisés, le ballon d'occlusion coronaire était de nouveau gonflé. Une coronarographie objectivait l'occlusion coronaire, et 50 mL de bleu Evans (2%) était injecté sélectivement dans chaque coronaire (pour identifier la zone à risque AAR) avant l'injection létale de thiopental.

Le cœur était ensuite rapidement explanté, pesé et rincé, puis des tranches de myocarde de 1cm étaient réalisées perpendiculairement à l'axe du ventricule gauche. L'aire à risque (*Area at Risk*, AAR) était déterminée comme la zone non colorée par le Bleu Evans. Les tranches de myocarde étaient alors plongées durant 10-15 minutes dans une solution de triphényltetrazolium chlorure (TTC) 1% à 37°C pour déterminer la zone infarctée (analyse colorimétrique) (figure 29).

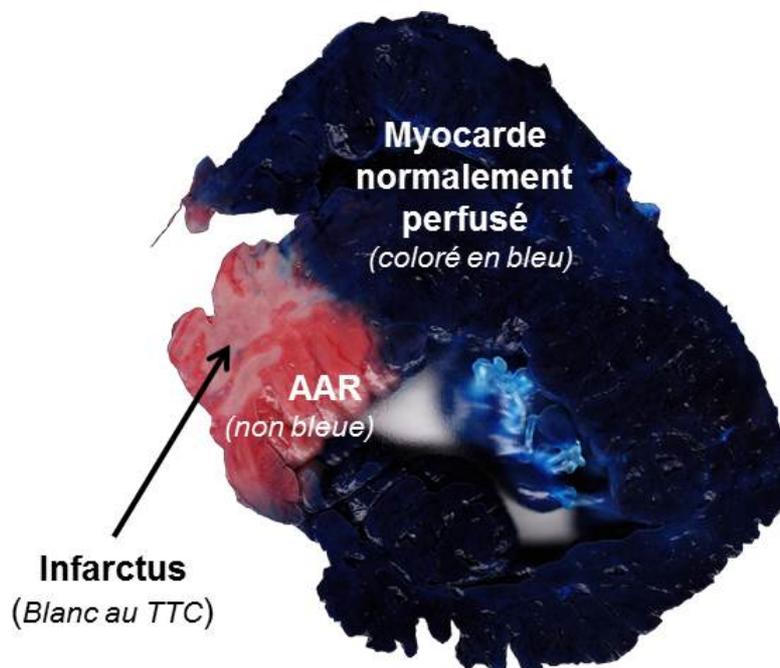


Figure 29: Coupe de myocarde après procédure de coloration (Bleu Evans + TTC). La zone à risque (AAR) ne se colore pas au bleu, et la zone infarctée prend une coloration blanchâtre.

### **3. Dispositifs d'assistance circulatoire**

Le dispositif de décharge ventriculaire gauche était une pompe axiale miniaturisée utilisée en pratique clinique. Il s'agit de l'Impella CP (Abiomed Europe GmbH, Aachen, Allemagne) (figure 12). Cette pompe, introduite à travers la valve aortique, aspire le sang dans le ventricule gauche pour le réinjecter dans l'aorte ascendante. Cette pompe assure donc à la fois une assistance ventriculaire gauche en générant un débit de 0,5 à 4 L/min, et une décharge ventriculaire.

Outre l'Impella CP, le dispositif d'assistance circulatoire temporaire étudié était une ECLS (Extra Corporeal Life Support). Il s'agissait du Cardiohelp (Maquet, Allemagne) et du circuit d'assistance lié (Circuit HLS MAQUET®). Cette pompe centrifuge aspire le sang dans l'oreillette droite à l'aide d'une canule veineuse et le réinjecte dans la circulation artérielle (figure 10). Ce dispositif assure une efficace assistance circulatoire, et génère des débits de 1 à 6 L/min.

#### **Mise en place de l'Impella**

Un cathéter super Arrow-Flex® de 6 Fr de 24 cm de longueur était introduit dans l'artère fémorale gauche pour mettre en place une sonde de pigtail de 4Fr-6Fr sur un guide Emerald 0,035 inch sous contrôle radiologique (General Electric).

Après franchissement de la valve aortique et contrôle du positionnement de la sonde de Pigtail dans le ventricule gauche en position apicale, on procède à un échange du guide 0,035 pour un guide 0,018 ". La sonde de pigtail est alors retirée sur le guide de 0,018 ", de même que l'introducteur. La pompe d'Impella est alors insérée sur le guide 0,018", sous contrôle d'amplificateur de brillance.

Une fois l'Impella correctement positionnée dans le ventricule gauche, le guide est alors retiré, et la pompe est démarrée à la vitesse P2. Après contrôle du positionnement correct de l'Impella, on procède à sa fixation. La vitesse de l'impella est alors réglée à 3,5L/min.

## Mise en place de l'ECLS

Après préparation du circuit et débullage au sérum physiologique selon les pratiques usuelles en clinique, l'ECMO était mise en place par voie veino-artérielle, selon la technique de Seldinger après repérage échographique des vaisseaux. La canule de drainage était une canule veineuse MAQUET 21 Fr introduite par la veine jugulaire gauche, et la canule artérielle était une canule MAQUET 17 Fr introduite dans l'artère fémorale gauche. Après contrôle du positionnement correct des canules par contrôle radiologique et fixation des canules, le débit d'assistance était alors réglé à 3,5L/min.

### 4. Evaluation hémodynamique

#### Monitoring continu per opératoire

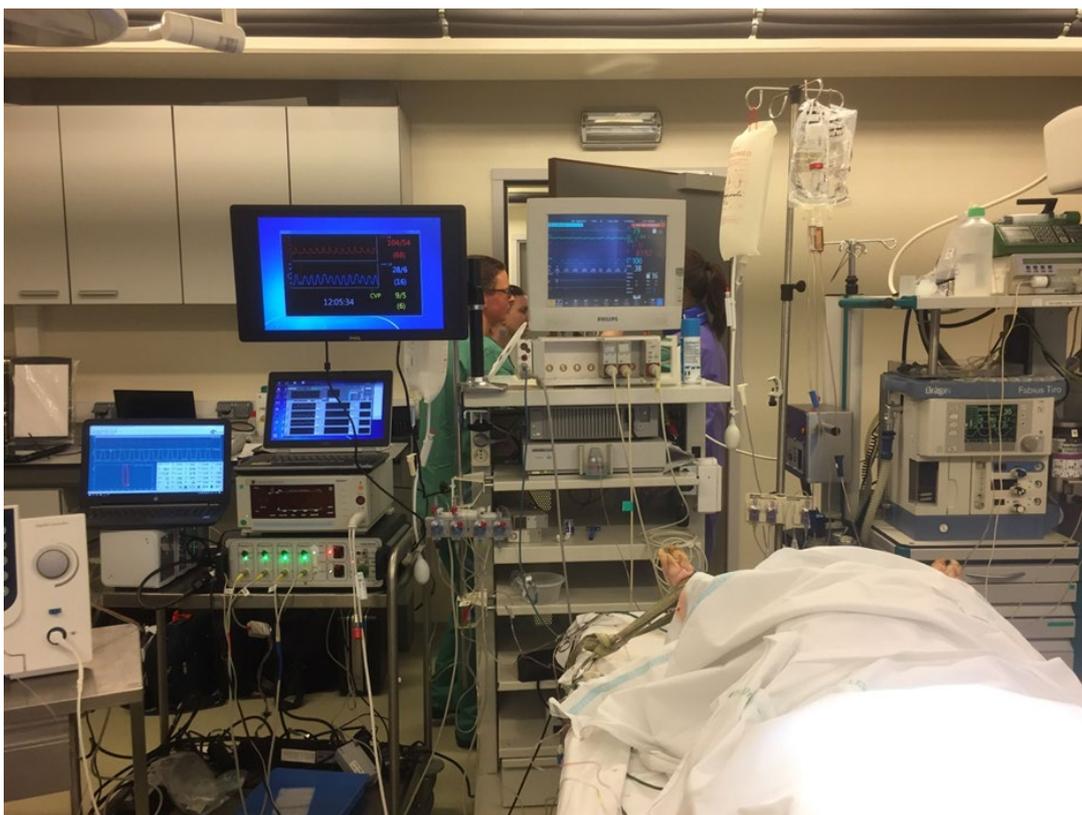


Figure 30: monitoring continu per-procédure.

Les données électrocardiographiques et hémodynamiques étaient monitorées en continu (figure 30), grâce aux dispositifs de surveillance per-opératoire et du catheter de Swan-Ganz :

- Fréquence Cardiaque : FC (/min)
- Saturation capillaire en Oxygène : SPO<sub>2</sub> (%)
- Pression Artérielle systémique : PA (mmHg) (fémorale et de l'oreille).
- Saturation du sang veineux mêlé en Oxygène : SVO<sub>2</sub> (%).
- Pression Artérielle Pulmonaire : PAP (mmHg).
- Pression veineuse centrale : PVC (mmHg)
- Température corporelle : T° (° C)
- EtCO<sub>2</sub>.
- Pression de ventilation.
- Débits d'assistance des dispositifs d'assistance circulatoire.

### **Catheter de Conductance**

Le cathéter de conductance permettait d'enregistrer des boucles Pression-Volume du ventricule gauche, et ainsi de déterminer le Stroke Volume du ventricule gauche à partir des différentielles P/V (dp/dV max et min) :

- Débit cardiaque : CO (L/min).
- Fraction d'éjection du ventricule gauche : FEVG (%).
- Pression Télé-Diastolique du VG : PTDVG (EDP) (mmHg)).
- Pression Télé-Systolique du VG : PTSVG (ESP) (mmHg).
- Volume Télé-Diastolique du VG : VTDVG (EDV) (mL).
- Volume Télé-Systolique du VG : VTSVG (ESV) (mL).
- Volume d'Ejection Systolique (Stroke Volume): SV (mL).
- Relation Pression-Volume Télé Diastolique : EDPVR (mmHg/mL).
- Relation Pression-Volume Télé Systolique : ESPVR (mmHg/mL).
- Réserve de travail systolique : PRSW (mmHg).

## **5. Prélèvements biologiques**

Durant la totalité de la procédure des prélèvements biologiques étaient réalisé :

### **Numération Formule Sanguine et Hémostasie.**

- Hématocrite : Hte (%)
- Hémoglobine : Hb (g/dL)
- Numération des Globules Rouges, Globules blancs et plaquettes.
- Hémoglobine plasmatique libre (pfHb) (mg/dL)
- Lactate déshydrogénase : LDH (UI/L)
- Temps de coagulation activé : ACT (s)
- Fibrinogène (g/L)

### **Ionogramme sanguin.**

- Sodium (Na) (mmol / l)
- Potassium (K) (mmol / l)
- Chlorure (Cl) (mmol / l)
- Bicarbonate (mmol / l)
- Calcium : Ca (mmol/L).
- Protéines totales (g / l)
- Créatinine sérique (mg / dl)
- Urée sérique (mg / dl)
- Bilirubine totale (mg / dl)
- Troponine
- Créatinine PhosphoKinase : CPK.
- Myoglobine : Mb.
- Pyruvate.
- Glycémie : Glu (mg/dl).

### **Gazométries artérielle et veineuse**

- pH
- Pression partielle en Dioxyde de Carbone : pCO<sub>2</sub> (mmHg).
- Pression partielle en Dioxygène: pO<sub>2</sub> (mmHg).

- Bicarbonate:  $\text{CHCO}_3^-$  (mmol / l)
- Base excess: BE (mmol / l)
- Saturation en Oxygène :  $\text{SO}_2$  (%)
- Dioxyde de carbone dissout :  $\text{CtCO}_2$  (mmol/L).
- Lactates : Lac (mmol/L).

### **Conservation d'échantillons sérique et histologique**

Les prélèvements sériques ont fait l'objet d'une centrifugation puis d'une cryoconservation en vue d'éventuelles explorations ultérieures, notamment à la recherche de biomarqueurs et de marqueurs d'ischémie reperfusion.

### **6. Evaluation de la taille de l'infarctus**

Après la procédure de coloration au bleu Evans et au triphényltétrazolium chlorure (TTC) sur les tranches de cœur explanté, la zone normalement perfusée apparaissait colorée en bleue, alors que l'aire à risque (zone non perfusée) apparaissait non colorée. Au sein de l'aire à risque (non colorée), les territoires infarctés apparaissaient de couleur blanchâtre, alors que les territoires non infarctés apparaissaient de coloration rosée.

Ces différentes coupes de myocarde étaient alors photographiées et analysées par colorimétrie (logiciels ImageJ et Osirix), afin de définir les tailles d'aire à risque et d'infarctus du myocarde constitué.

La taille de l'aire à risque était définie comme la proportion de ventricule gauche affectée par l'occlusion coronaire (proportion de myocarde non coloré). La taille de l'infarctus était définie comme la proportion de nécrose (coloration blanchâtre) au sein de l'aire à risque (zone non colorée en bleu).

### **7. Analyses statistiques**

Les valeurs sont présentées en moyenne  $\pm$  déviation standard. Les analyses statistiques ont été réalisées avec SPSS 23 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA), par un statisticien. Plusieurs analyses comparatives de points de temps ont

été réalisées avec une analyse de variance par mesures répétées comparant le facteur temps intra-individuel, le facteur machine d'assistance intra-individuel, et la combinaison des deux.

Lorsque cela était indiqué, une comparaison post-hoc était réalisée avec le test post-hoc de Bonferroni. Pour les analyses ne portant que sur un seul point de temps (par ex, taille d'infarctus, paramètres de base, etc...), un test-t de student a été utilisé après un test de Levène pour l'égalité des variances. Une valeur  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative (coloration verte dans les tableaux. La coloration jaune correspond à une valeur de p se rapprochant de la significativité).

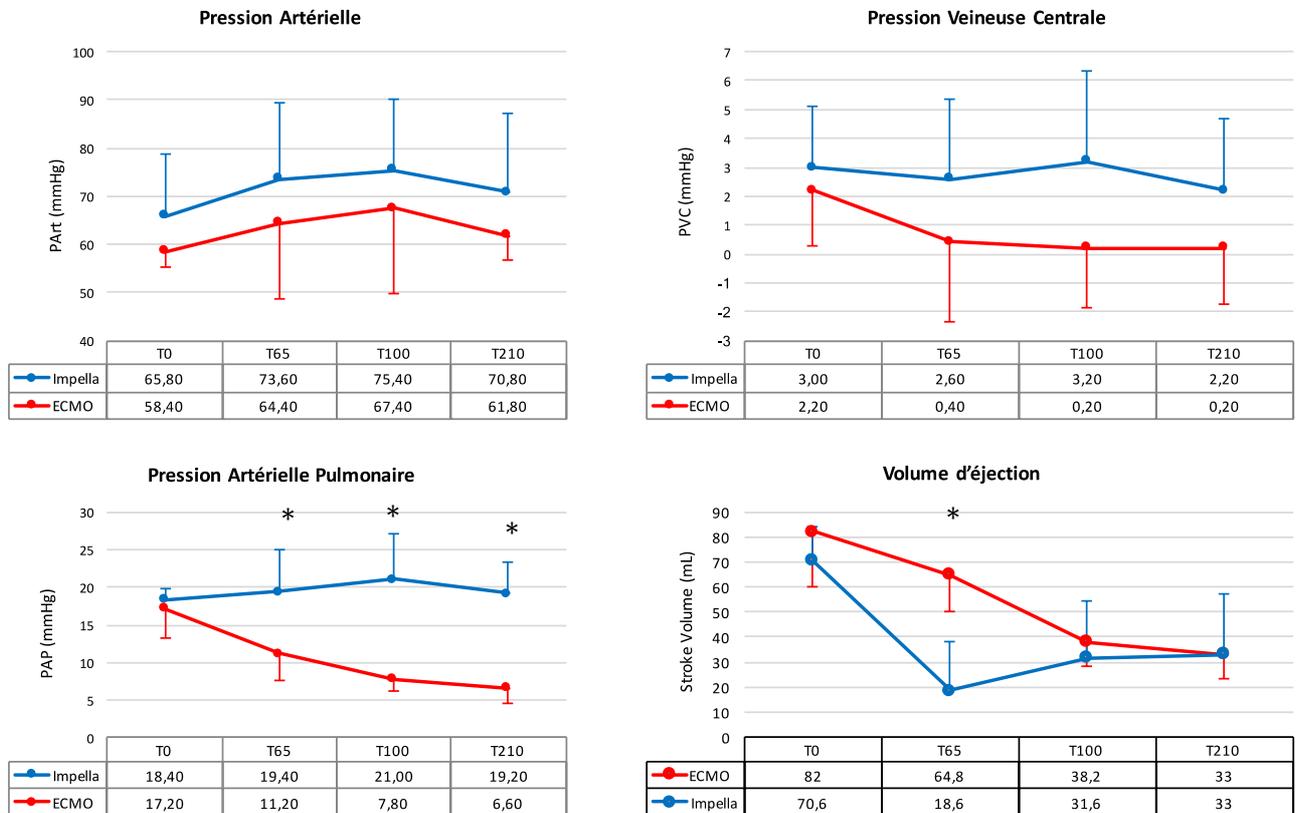
## RÉSULTATS

Dix animaux ont survécu jusqu'à la fin de l'expérimentation et ont été inclus dans ce travail. Deux animaux n'ont pas pu être inclus, car sont décédés avant la phase d'assistance. Aucun animal assisté n'est décédé. Les données pré-expérimentation hémodynamiques sont rapportés dans le tableau 1 et ne diffèrent pas significativement entre les différents groupes. Le poids des animaux était de  $68 \pm 6$  Kg dans le groupe Impella et de  $69 \pm 11$  Kg dans le groupe ECMO ( $p= 0,086$ ), avec des hémoglobinémies respectivement à  $10,88 \pm 1,34$  g/dL et  $10,72 \pm 1,2$  g/dL ( $p=0,85$ ). De même, les masses ventriculaires, évaluées en post-mortem sur les cœurs explantés, ne différaient pas significativement entre groupes Impella et ECMO avec respectivement  $309 \pm 28$  g et  $304 \pm 50$  g ( $p=0,085$ ).

### 1. Instabilité hémodynamique

La tolérance hémodynamique à l'occlusion coronaire était mauvaise pour tous les animaux. Cette instabilité hémodynamique était particulièrement prononcée pendant la phase d'ischémie non assistée.

L'hypotension artérielle était traitée par administration de phényléphrine pour maintenir une pression artérielle  $> 50$  mmHg. Les vasopresseurs ont tous pu être sevrés pendant la phase d'assistance circulatoire. La survenue d'épisodes de fibrillation ventriculaire a nécessité la réalisation de massage cardiaque externe chez 3 animaux (deux dans le groupe Impella et un dans le groupe ECMO), de défibrillation par choc électrique externe chez 7 animaux (Fibrillation avant mise en place de l'assistance pour 3 animaux dans le groupe ECMO et 4 dans le groupe Impella dont un animal a récidivé sous assistance à la reperfusion) et l'administration d'amiodarone ou de lidocaïne. Deux animaux sont décédés avant la phase de randomisation entre les deux types d'assistance, en raison d'une instabilité hémodynamique persistante après 5 minutes de réanimation bien conduite. Le ballon d'occlusion coronaire n'a jamais été dégonflé pour obtenir une stabilité hémodynamique.



**Figure 31: Paramètres hémodynamiques : Pressions artérielle systémique, veineuse centrale et artérielle pulmonaire, et volume d'éjection ventriculaire gauche.**

Les données hémodynamiques rapportées sur la figure 31 et le tableau 1 montrent que les pressions artérielles ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes. En revanche, les pressions artérielles pulmonaires et veineuses centrales étaient significativement plus basses dans le groupe ECMO que dans le groupe Impella dès le début de la phase d'assistance. Le volume d'éjection ne différait significativement entre les deux groupes qu'au démarrage de l'assistance, où il était plus faible dans le groupe Impella.

						<i>p</i> <i>time*device</i> <i>(device)</i>
<i>paramètre</i>	<i>TCS</i>	<i>T0</i>	<i>T65</i>	<i>T100</i>	<i>T210</i>	
AOP (mmHg)	Impella	65.8±13.04	73.6±15.73	75.4±14.88	70.8±16.31	.663 (.335)
	ECMO	58.4±3.07	64.4±15.86	67.4±17.76	61.8±5.04	
PVC (mmHg)	Impella	3±2.1	2.6±2.73	3.2±3.12	2.2±2.48	.021 (.034)
	ECMO	2.2±1.94	0.4±2.73	0.2±2.04	0.2±1.97	
PAP (mmHg)	Impella	18.4±1.36	19.4±5.61	21±6.2	19.2±4.02	.005 (.001)
	ECMO	17.2±4.07	11.2±3.6	7.8±1.6	6.6±1.96	
SV(ml)	Impella	70.6±13.69	18.6±19.55	31.6±22.58	33±24.22	.008 (.094)
	ECMO	82±21.95	64.8±14.77	38.2±9.74	33±9.49	

Tableau 1: Paramètres hémodynamiques : Pressions artérielle systémique (P Art), veineuse centrale (PVC) et artérielle pulmonaire (PAP), et volume d'éjection ventriculaire gauche (SV).

## 2. Analyse des débits cardiaque et d'assistance

Le débit systémique était évalué par le monitoring en continu (Cathéter de Swann Ganz) en phase non assisté, puis comme la somme du débit d'assistance et du débit natif du ventricule gauche. Le débit natif du ventricule gauche était calculé par le produit du volume d'éjection systolique (SV) et de la fréquence cardiaque.

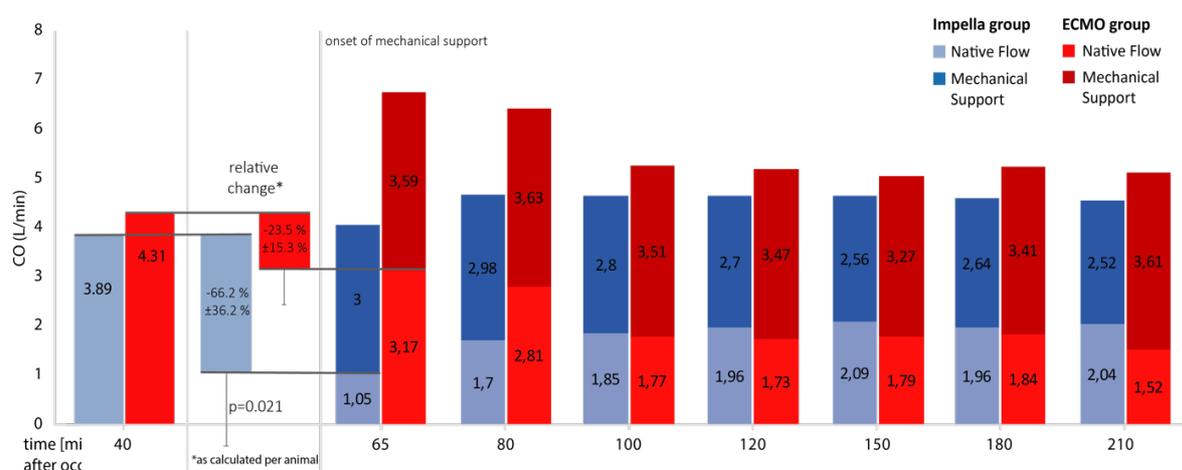


Figure 32: Evolutions du débit cardiaque natif et du débit d'assistance.

Le démarrage de l'assistance circulatoire se traduit par l'augmentation du débit systémique (natif + pompe) dans les deux groupes (figure 32). Les deux assistances généraient un débit d'environ 3 L/min, mais dès son implantation l'Impella CP procure un effet plus prononcé sur la décharge ventriculaire : Après démarrage des pompes, le débit cardiaque natif est réduit de  $23,5 \pm 15,3$  % dans le groupe ECMO, contre  $66,2 \pm 36,2$  % (1,75 L/min) pour le groupe Impella (figure 32).

En outre, on note que cette différence disparaît au fil du temps d'assistance, puisqu'on ne note plus de différence significative dès 40 minutes d'assistance (T=100). Les débits systémiques (débit natif + débit de pompe) ne différaient pas significativement entre les deux pompes ( $p=0,318$ ). Les débits natifs diminuent dans le groupe ECMO et augmentent sensiblement dans le groupe ECMO en restant toutefois inférieurs à la valeur avant assistance.

### 3. Evolution des conditions de charge du ventricule gauche

L'analyse des courbes pressions-volumes (annexe 1) montre que l'occlusion coronaire, entraîne un déplacement vers la droite de la boucle pression-volume, avec une réduction du volume d'éjection (baisse du débit) et une augmentation de la PVA. A titre d'illustration la figure 33, montre une courbe pression-volume, pour un même animal, avant et après occlusion coronaire.

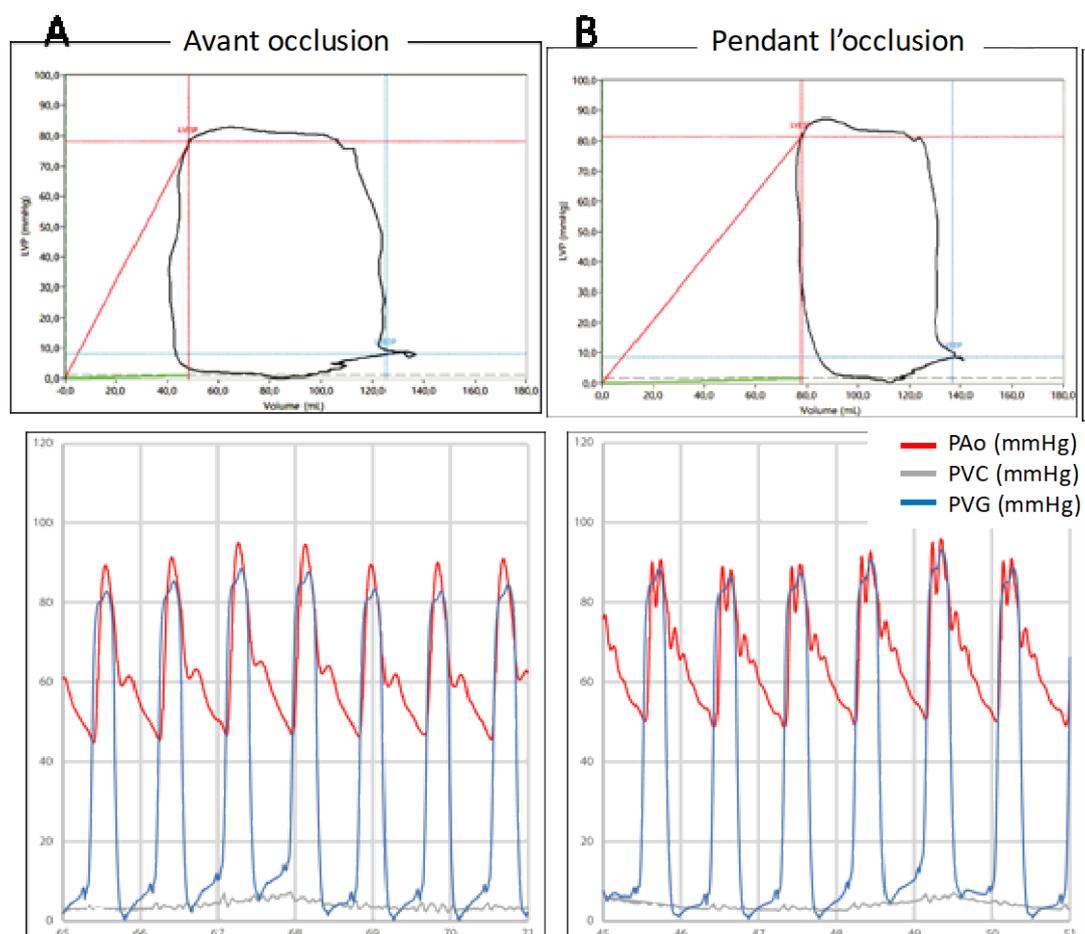
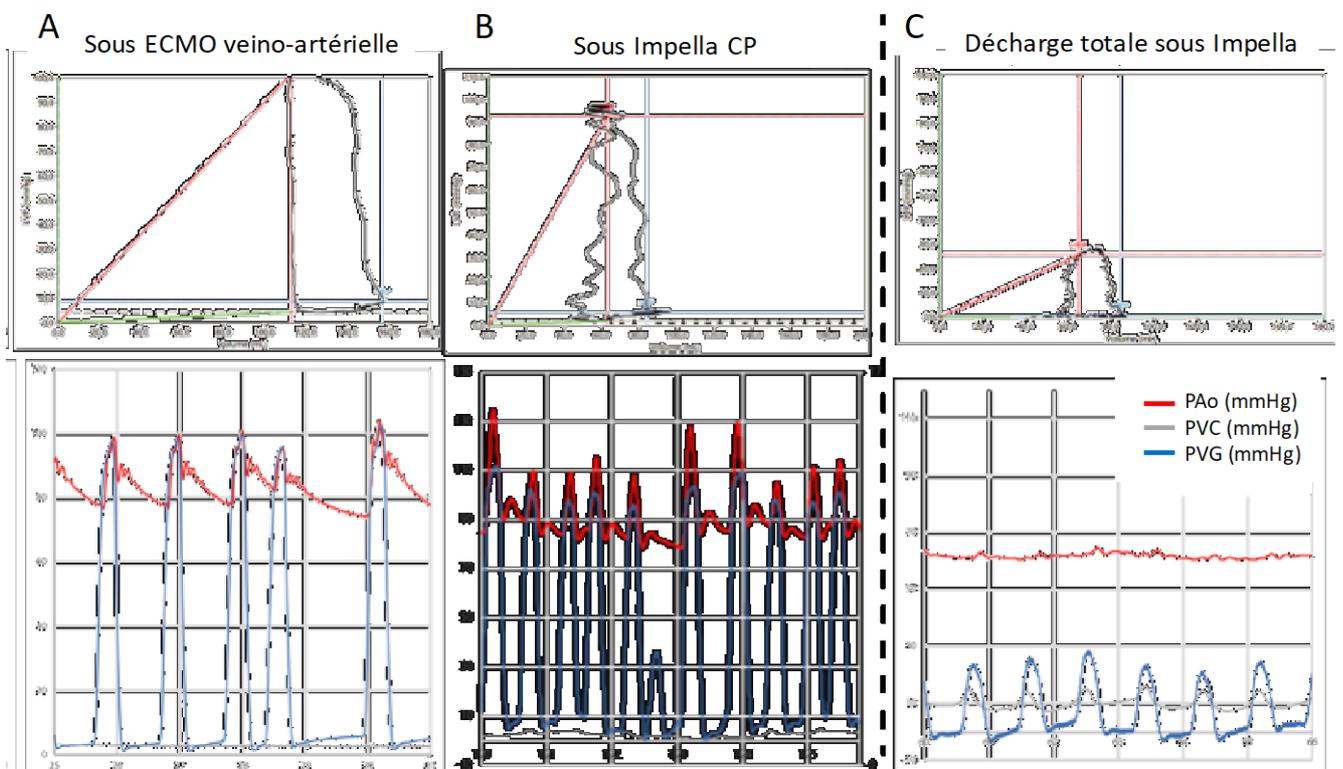


Figure 33: Courbes Pression-Volume et Courbes de pressions aortique, veineuse centrale et ventriculaire gauche illustratives. A: Avant l'occlusion coronaire. B: Après l'occlusion coronaire (phase d'ischémie myocardique). PAo: Pression aortique; PVC: pression veineuse centrale; PVG: pression intraventriculaire gauche.

Toutefois, les pressions et volumes télédiaistoliques et télésystoliques, rapportés sur la figure 35 et dans le tableau 2, ne diffèrent significativement entre les deux groupes qu'au démarrage de l'assistance, où le VTDVG est plus faible dans le groupe Impella que dans le groupe ECMO, et à T120 où la PTDVGV est plus élevée dans le groupe Impella.

Les valeurs de volumes et pressions télésystoliques ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes. Toutefois, les différences de VTSVG entre les deux groupes sont à la limite de la significativité à partir de T120 (tableau 2).



**Figure 34: Courbes Pression-Volume et Courbes de pressions aortique, veineuse centrale et ventriculaire gauche illustratives. A: Sous ECMO. B: Sous Impella CP. C: Sous Impella CP, lorsque la décharge totale était obtenue (transitoirement). PAo: Pression aortique; PVC: pression veineuse cantrale; PVG: pression intraventriculaire gauche.**

La figure 34 illustre les effets des dispositifs d'assistance sur la boucle Pression-Volume. On observe que sous ECMO la boucle tend à se déplacer vers la

droite et le haut, alors que sous Impella CP elle se déplace vers le bas et la gauche, réduisant ainsi le volume d'éjection et l'aire PVA. Cependant, dans notre travail ce déplacement reste modéré comme l'illustre la figure 34 B. On n'observait alors qu'un découplage partiel des pressions ventriculo-aortiques.

L'état de décharge totale, illustrée par la figure 34 C, n'était obtenue que de façon transitoire et ponctuelle. Lorsque celui-ci était obtenue, on constatait en effet un découplage complet des pressions ventriculo-aortique, et donc une réduction de l'aire PVA et du travail myocardique. Malheureusement, cet état de décharge totale n'était obtenu qu'exceptionnellement, et très transitoirement (quelques secondes).

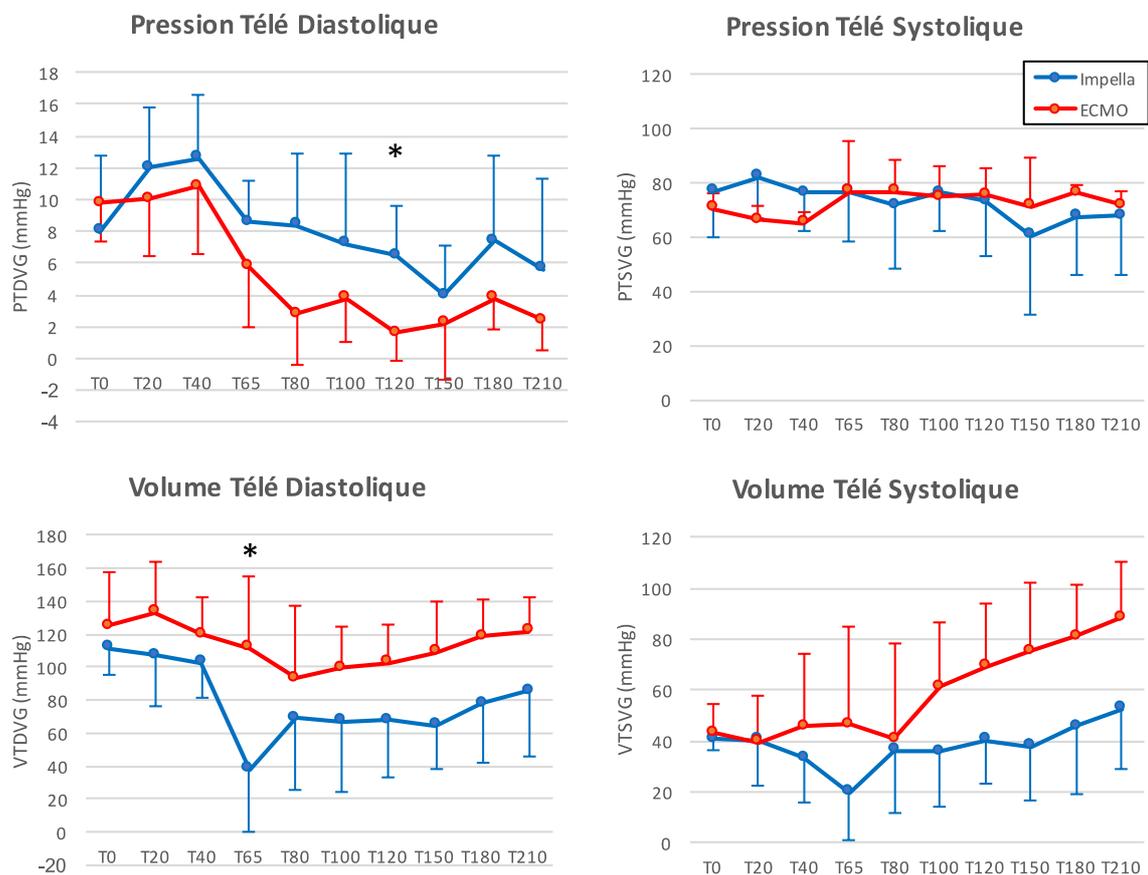
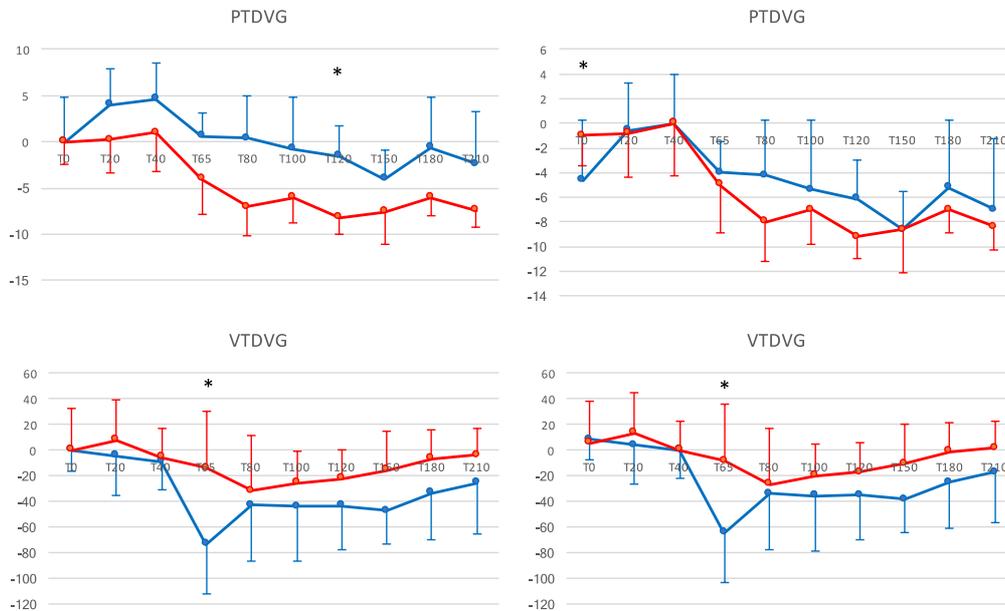


Figure 35: Courbes de Pressions et Volumes Télédiastoliques et Télésystoliques du ventricule gauche.

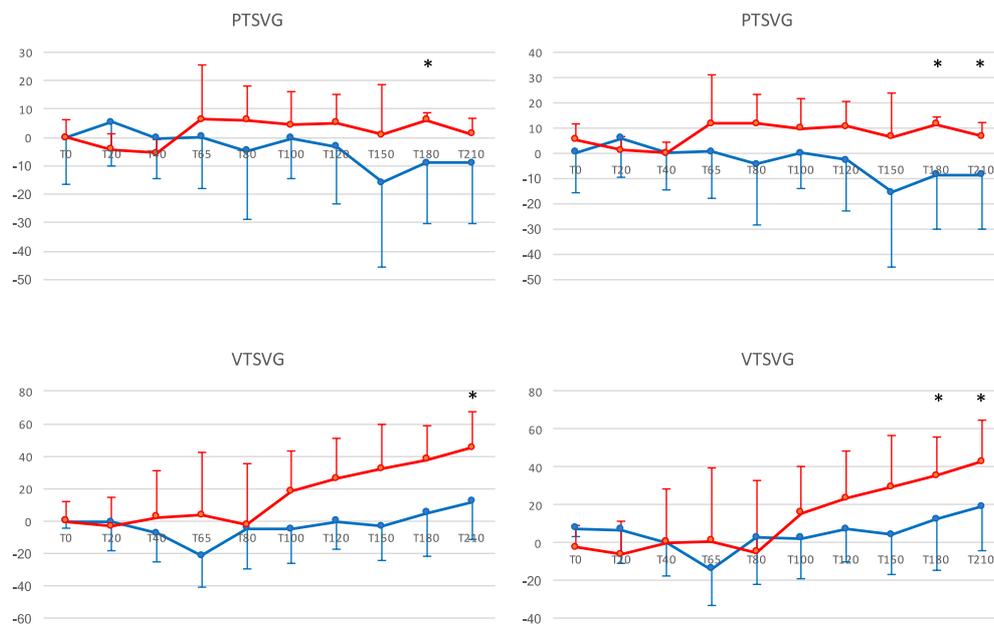
		Impella		ECMO		t-Test
		Moyenne	DS	Moyenne	DS	
PTDVG (mmHg)	T0	8,00	4,82	9,80	2,40	0,522
	T20	12,00	3,85	10,00	3,52	0,465
	T40	12,60	3,93	10,80	4,21	0,550
	T65	8,60	2,58	5,80	3,87	0,263
	T80	8,40	4,50	2,80	3,19	0,077
	T100	7,20	5,64	3,80	2,79	0,311
	T120	6,44	3,22	1,60	1,74	0,030
	T150	4,00	3,03	2,20	3,54	0,462
	T180	7,40	5,43	3,80	1,94	0,247
	T210	5,60	5,71	2,40	1,85	0,318
VTDVG (mL)	T0	111,40	15,96	125,00	32,59	0,475
	T20	107,00	30,82	133,00	31,02	0,268
	T40	102,80	21,83	119,60	22,45	0,315
	T65	38,20	38,47	111,40	43,78	0,036
	T80	68,80	43,44	93,20	43,59	0,451
	T100	67,40	42,75	99,60	25,16	0,230
	T120	68,00	34,38	102,60	22,73	0,132
	T150	64,40	26,17	109,20	30,34	0,056
	T180	78,00	35,96	118,40	22,95	0,095
	T210	85,60	39,50	121,40	20,87	0,148
PTSVG (mmHg)	T0	76,60	16,30	70,40	6,05	0,496
	T20	82,00	15,40	66,20	5,53	0,090
	T40	76,20	14,27	65,00	4,52	0,173
	T65	76,80	18,28	76,80	18,99	1,000
	T80	71,80	23,86	76,60	11,74	0,727
	T100	76,20	13,99	74,80	11,79	0,882
	T120	73,40	20,19	75,60	9,89	0,850
	T150	60,60	29,57	71,40	17,52	0,547
	T180	67,60	21,33	76,40	2,87	0,437
	T210	67,72	21,59	71,60	5,39	0,736
VTSVG (mL)	T0	40,80	4,12	43,00	11,75	0,733
	T20	40,20	17,72	39,60	17,75	0,963
	T40	33,40	17,43	45,60	28,78	0,489
	T65	19,60	19,01	46,60	38,46	0,244
	T80	36,20	24,46	40,60	37,99	0,850
	T100	35,80	21,30	61,40	24,79	0,156
	T120	40,40	16,87	69,20	25,06	0,093
	T150	37,60	20,60	75,20	27,05	0,058
	T180	45,60	26,79	81,00	20,53	0,069
	T210	52,60	23,39	88,40	21,67	0,055

Tableau 2: Pressions et Volumes télédiastoliques et télésystoliques du ventricule gauche.

Compte tenu des valeurs proches de la significativité et des différences de valeurs (non significatives) à T0 (occlusion coronaire) et à T40 (démarrage de l'assistance), nous nous sommes intéressés aux variations de ces valeurs dans le temps, en les normalisant à T0 et à T40 (figures 36, 37 et tableau 3).



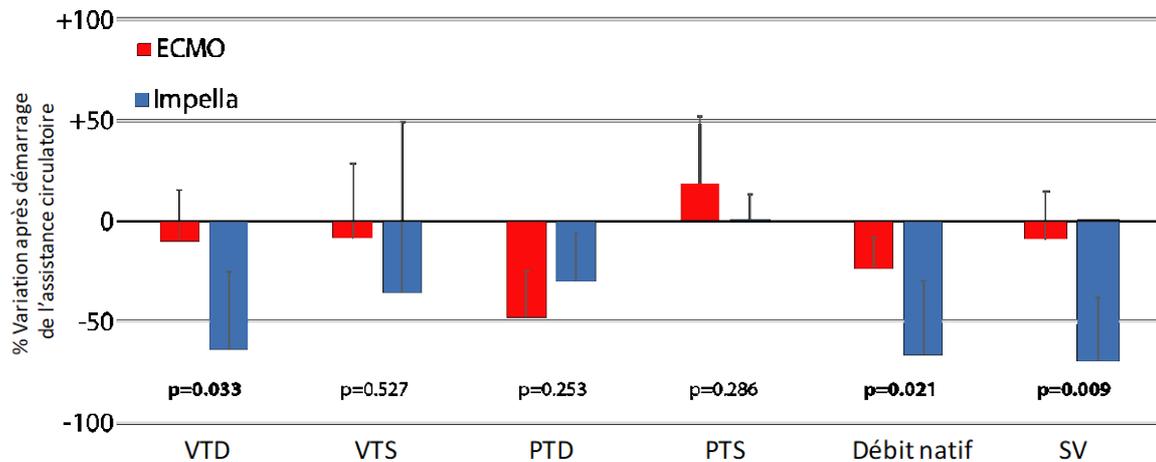
**Figure 36: Courbes des Volumes Télédiastoliques et Télésystoliques du ventricule gauche normalisés à T0 (à gauche) et à T40 (à droite).**



**Figure 37: Courbes des Pressions Télédiastoliques et Télésystoliques du ventricule gauche normalisés à T0 (à gauche) et à T40 (à droite).**

		Normalisation à T0			Normalisation à T40		
		Impella	ECMO	t-Test	Impella	ECMO	t-Test
PTDVG (mmHg)	T0	0,00	0,00		-4,60	-1,00	0,040
	T20	4,00	0,20	0,106	-0,60	-0,80	0,930
	T40	4,60	1,00	0,040	0,00	0,00	
	T65	0,60	-4,00	0,092	-4,00	-5,00	0,643
	T80	0,40	-7,00	0,081	-4,20	-8,00	0,316
	T100	-0,80	-6,00	0,143	-5,40	-7,00	0,599
	T120	-1,56	-8,20	0,044	-6,16	-9,20	0,324
	T150	-4,00	-7,60	0,221	-8,60	-8,60	1,000
	T180	-0,60	-6,00	0,212	-5,20	-7,00	0,680
	T210	-2,40	-7,40	0,086	-7,00	-8,40	0,656
VTDVG (mL)	T0	0,00	0,00		8,60	5,40	0,833
	T20	-4,40	8,00	0,461	4,20	13,40	0,484
	T40	-8,60	-5,40	0,833	0,00	0,00	
	T65	-73,20	-13,60	0,040	-64,60	-8,20	0,047
	T80	-42,60	-31,80	0,656	-34,00	-26,40	0,724
	T100	-44,00	-25,40	0,456	-35,40	-20,00	0,419
	T120	-43,40	-22,40	0,383	-34,80	-17,00	0,296
	T150	-47,00	-15,80	0,209	-38,40	-10,40	0,163
	T180	-33,40	-6,60	0,150	-24,80	-1,20	0,194
	T210	-25,80	-3,60	0,309	-17,20	1,80	0,408
PTSVG (mmHg)	T0	0,00	0,00		0,40	5,40	0,336
	T20	5,40	-4,20	0,101	5,80	1,20	0,348
	T40	-0,40	-5,40	0,336	0,00	0,00	
	T65	0,20	6,40	0,559	0,60	11,80	0,306
	T80	-4,80	6,20	0,188	-4,40	11,60	0,096
	T100	-0,40	4,40	0,554	0,00	9,80	0,247
	T120	-3,20	5,20	0,313	-2,80	10,60	0,138
	T150	-16,00	1,00	0,243	-15,60	6,40	0,166
	T180	-9,00	6,00	0,027	-8,60	11,40	0,009
	T210	-8,88	1,20	0,087	-8,48	6,60	0,026
VTSVG (mL)	T0	0,00	0,00		7,40	-2,60	0,433
	T20	-0,60	-3,40	0,787	6,80	-6,00	0,308
	T40	-7,40	2,60	0,433	0,00	0,00	
	T65	-21,20	3,60	0,176	-13,80	1,00	0,296
	T80	-4,60	-2,40	0,908	2,80	-5,00	0,589
	T100	-5,00	18,40	0,111	2,40	15,80	0,221
	T120	-0,40	26,20	0,065	7,00	23,60	0,135
	T150	-3,20	32,20	0,062	4,20	29,60	0,109
	T180	4,80	38,00	0,051	12,20	35,40	0,039
	T210	11,80	45,40	0,050	19,20	42,80	0,043

Tableau 3 : Pressions et Volumes Télédiastoliques et Télésystoliques du ventricule gauche normalisés à T0 et à T40.



**Figure 38: Variations des données de la courbe pression volume au démarrage de l'assistance circulatoire.**

On note au démarrage de l'assistance une réduction du volume télédiastolique, du débit natif et du volume d'éjection significativement plus marqués dans le groupe Impella. La décharge ventriculaire assurée par l'Impella apparaît alors plus prononcée dans le groupe Impella au démarrage de l'assistance, mais ne s'observe toutefois plus après quelques minutes d'assistance. En effet, cette différence n'est plus observée dès la 20<sup>ème</sup> minute d'assistance (T80).

Par ailleurs, comme le laissaient présager les analyses des courbes de VTSVG, les analyses des courbes normalisées à T0 et T40 montrent une différence significative entre les deux groupes à partir de 120 minutes d'assistance (T180). Cette différence apparaît également pour les valeurs de PTSVG. On observe donc une surcharge systolique progressive dans le groupe ECMO.

#### 4. Estimation du travail myocardique

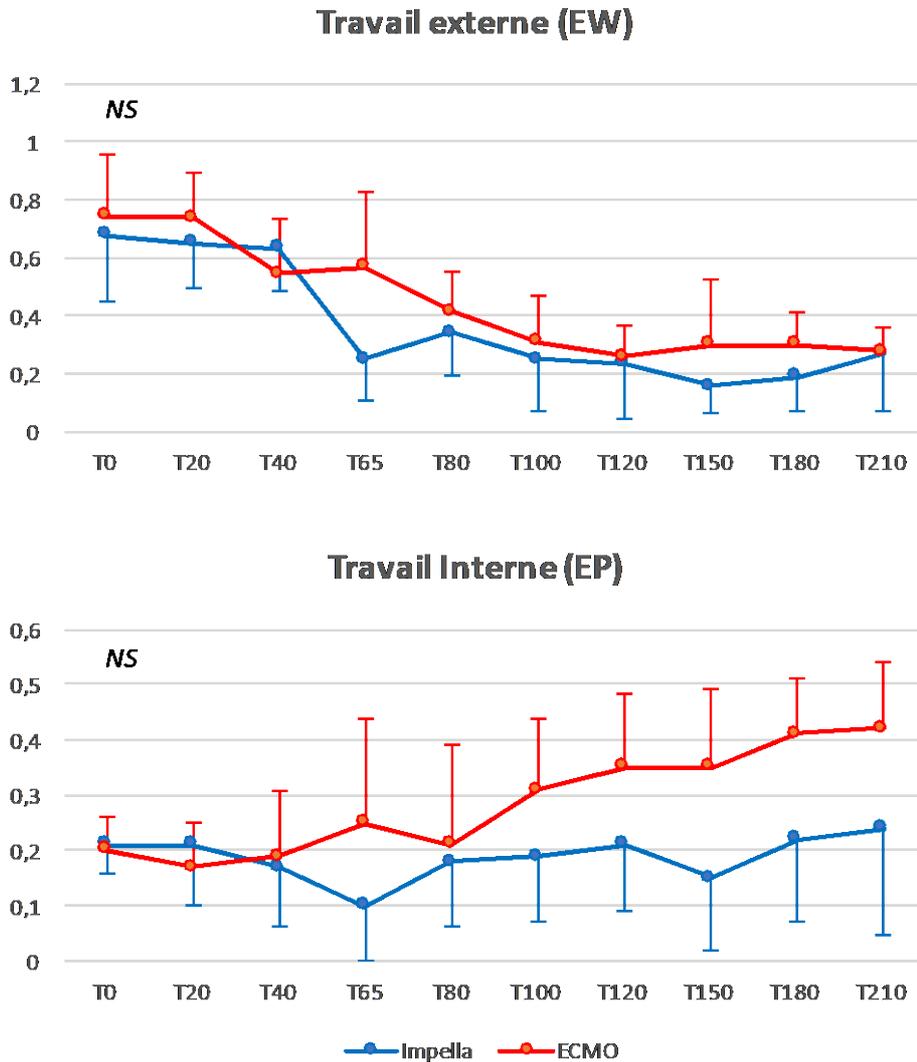
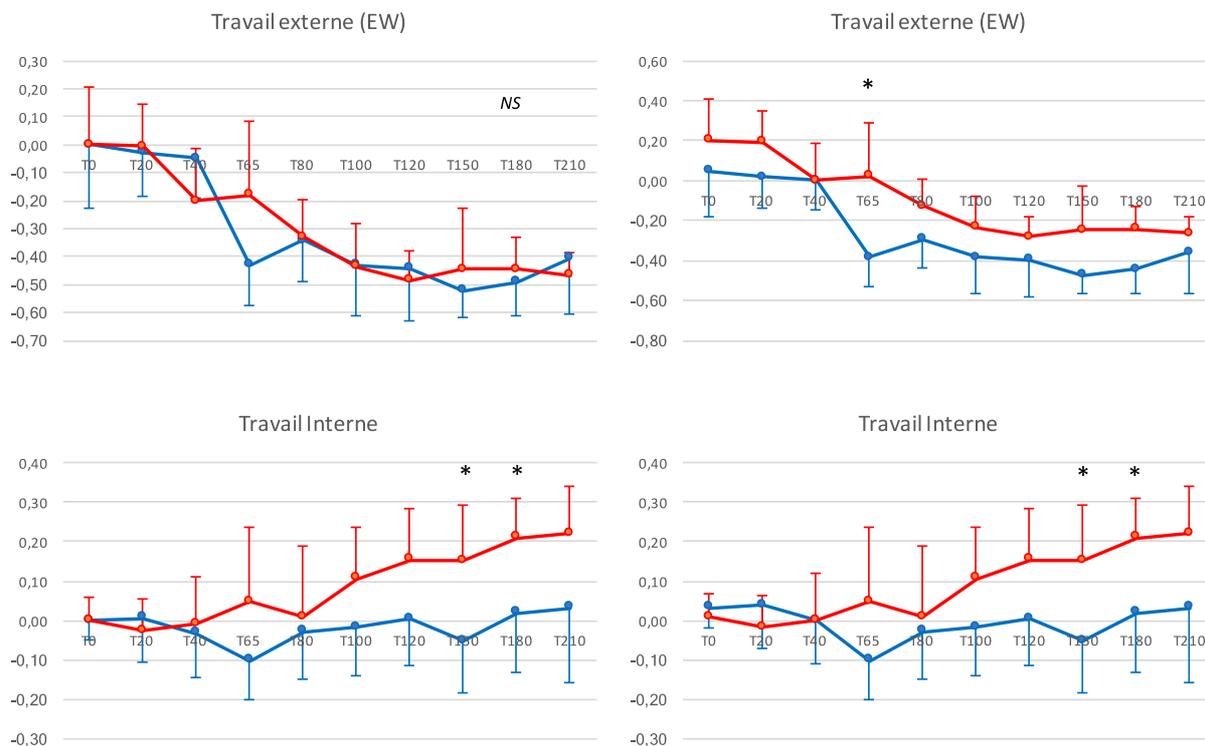


Figure 39: Travail externe et travail interne du ventricule gauche.

L'estimation du travail interne (énergie potentielle) et du travail externe (travail éjectionnel) du ventricule gauche ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes (figure 39, tableau 4). Toutefois, comme pour les valeurs de pressions et volumes téléstistoliques, les courbes de travail interne nous semblant diverger progressivement avec des différences proches de la significativité, nous avons analysées les données normalisées à T0 et T40 (figure 40 et tableau 5).

		Impella		ECMO		t-Test
		Moyenne	DS	Moyenne	DS	
EW	T0	0,68	0,23	0,74	0,21	0,686
	T20	0,65	0,15	0,74	0,16	0,455
	T40	0,63	0,14	0,54	0,19	0,474
	T65	0,25	0,14	0,57	0,26	0,067
	T80	0,34	0,15	0,42	0,13	0,457
	T100	0,25	0,18	0,31	0,16	0,638
	T120	0,24	0,19	0,26	0,10	0,838
	T150	0,16	0,09	0,30	0,22	0,280
	T180	0,19	0,12	0,30	0,11	0,217
	T210	0,27	0,20	0,28	0,08	0,955
PE	T0	0,21	0,05	0,20	0,06	0,880
	T20	0,21	0,11	0,17	0,08	0,595
	T40	0,17	0,11	0,19	0,12	0,831
	T65	0,10	0,10	0,25	0,19	0,223
	T80	0,18	0,12	0,21	0,18	0,783
	T100	0,19	0,12	0,31	0,13	0,209
	T120	0,21	0,12	0,35	0,13	0,140
	T150	0,15	0,13	0,35	0,14	0,076
	T180	0,22	0,15	0,41	0,10	0,082
	T210	0,24	0,19	0,42	0,12	0,143
PVA	T0	0,89	0,27	0,94	0,26	0,762
	T20	0,86	0,23	0,91	0,21	0,768
	T40	0,81	0,20	0,73	0,16	0,592
	T65	0,35	0,24	0,81	0,38	0,073
	T80	0,52	0,26	0,63	0,27	0,574
	T100	0,44	0,26	0,61	0,24	0,344
	T120	0,45	0,26	0,61	0,15	0,300
	T150	0,31	0,17	0,65	0,32	0,099
	T180	0,41	0,22	0,71	0,13	0,053
	T210	0,51	0,37	0,70	0,14	0,366
FC	T0	64,20	5,78	62,80	5,67	0,738
	T20	60,60	5,75	63,00	3,16	0,485
	T40	54,80	7,44	60,40	15,86	0,540
	T65	54,00	6,23	51,40	12,24	0,715
	T80	50,00	7,16	56,80	19,87	0,538
	T100	58,40	3,56	47,60	14,40	0,183
	T120	70,20	18,52	53,00	10,73	0,147
	T150	75,60	14,04	57,00	7,67	0,048
	T180	62,60	8,82	50,20	6,49	0,049
	T210	61,40	6,02	45,20	8,08	0,012
PVA x FC	T0	56,01	15,52	58,58	14,40	0,814
	T20	52,55	15,12	57,11	12,15	0,651
	T40	44,69	14,79	44,41	14,18	0,979
	T65	19,61	13,84	37,90	13,69	0,097
	T80	26,02	14,02	30,53	8,06	0,592
	T100	25,35	15,15	26,13	5,59	0,926
	T120	32,50	18,77	32,26	10,97	0,983
	T150	25,28	16,28	35,60	14,67	0,374
	T180	25,50	12,41	35,23	6,07	0,197
	T210	32,73	26,69	30,65	3,41	0,881

Tableau 4: Données mécanico-énergétique du ventricule gauche. EW : Travail externe (éjection), PE : Travail interne (énergie potentielle), PVA : Aire pression-volume, FC : Fréquence cardiaque.



**Figure 40: Evolution du travail externe et interne du ventricule gauche avec normalisation à T0 (à gauche) et à T40 (à droite).**

L'analyse des courbes de travail interne et externe, normalisées à T0 et T40 montrent qu'il existe une différence statistiquement significative d'énergie potentielle (travail interne de pression) entre les deux groupes à T150 et T180. Le travail de pression (énergie potentielle) lié au travail interne du myocarde augmente progressivement avec le temps dans le groupe ECMO, alors qu'il reste stable dans le temps dans le groupe Impella.

Concernant, l'aire de la courbe pression volume (PVA), il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes, mais on note des valeurs de p à la limite de la significativité à partir de T150. On retrouve cette différence significative pour les valeurs de l'aire de la courbe pression volume (PVA), pour les valeurs normalisées à T40.

		Normalisation à T0			Normalisation à T40		
		Impella	ECMO	t-Test	Impella	ECMO	t-Test
EW	T0	0,00	0,00		0,05	0,20	0,440
	T20	-0,03	-0,01	0,797	0,02	0,19	0,209
	T40	-0,05	-0,20	0,440	0,00	0,00	
	T65	-0,43	-0,18	0,215	-0,38	0,02	0,017
	T80	-0,34	-0,33	0,926	-0,29	-0,13	0,152
	T100	-0,43	-0,44	0,973	-0,38	-0,24	0,314
	T120	-0,44	-0,48	0,832	-0,40	-0,28	0,338
	T150	-0,52	-0,45	0,698	-0,47	-0,25	0,166
	T180	-0,49	-0,45	0,769	-0,44	-0,24	0,162
	T210	-0,41	-0,47	0,684	-0,36	-0,26	0,599
PE	T0	0,00	0,00		0,03	0,01	0,659
	T20	0,01	-0,03	0,537	0,04	-0,02	0,318
	T40	-0,03	-0,01	0,659	0,00	0,00	
	T65	-0,10	0,05	0,110	-0,10	0,05	0,110
	T80	-0,03	0,01	0,671	-0,03	0,01	0,671
	T100	-0,02	0,11	0,104	-0,02	0,11	0,104
	T120	0,00	0,15	0,066	0,00	0,15	0,066
	T150	-0,05	0,15	0,030	-0,05	0,15	0,030
	T180	0,02	0,21	0,024	0,02	0,21	0,024
	T210	0,03	0,22	0,060	0,03	0,22	0,060
PVA	T0	0,00	0,00		0,08	0,21	0,418
	T20	-0,02	-0,03	0,899	0,06	0,18	0,308
	T40	-0,08	-0,21	0,418	0,00	0,00	
	T65	-0,53	-0,13	0,092	-0,49	0,07	0,025
	T80	-0,37	-0,32	0,714	-0,32	-0,12	0,265
	T100	-0,45	-0,33	0,596	-0,40	-0,13	0,139
	T120	-0,44	-0,33	0,595	-0,39	-0,13	0,085
	T150	-0,57	-0,30	0,188	-0,53	-0,09	0,049
	T180	-0,47	-0,24	0,059	-0,43	-0,03	0,019
	T210	-0,38	-0,25	0,341	-0,33	-0,04	0,223
FC	T0	0,00	0,00		9,40	2,40	0,522
	T20	-3,60	0,20	0,257	5,80	2,60	0,734
	T40	-9,40	-2,40	0,522	0,00	0,00	
	T65	-10,20	-11,40	0,880	-0,80	-9,00	0,318
	T80	-14,20	-6,00	0,427	-4,80	-3,60	0,932
	T100	-5,80	-15,20	0,280	3,60	-12,80	0,136
	T120	6,00	-9,80	0,228	15,40	-7,40	0,148
	T150	11,40	-5,80	0,123	20,80	-3,40	0,064
	T180	-1,60	-12,60	0,143	7,80	-10,20	0,111
	T210	-2,80	-17,60	0,053	6,60	-15,20	0,042
PVA x FC	T0	0,00	0,00		11,32	14,17	0,776
	T20	-3,46	-1,47	0,712	7,86	12,69	0,577
	T40	-11,32	-14,17	0,776	0,00	0,00	
	T65	-36,40	-20,68	0,163	-25,08	-6,51	0,153
	T80	-29,99	-28,05	0,843	-18,67	-13,88	0,516
	T100	-30,66	-32,45	0,895	-19,34	-18,28	0,933
	T120	-23,50	-26,32	0,768	-12,18	-12,15	0,998
	T150	-30,73	-22,98	0,387	-19,41	-8,81	0,498
	T180	-30,51	-23,35	0,351	-19,19	-9,18	0,333
	T210	-23,28	-27,93	0,685	-11,96	-13,76	0,913

Tableau 5: Données mécano-énergétique du ventricule gauche avec normalisation à T0 et à T40. EW : Travail externe (éjection), PE : Travail interne (énergie potentielle), PVA : Aire pression-volume, FC : Fréquence cardiaque.

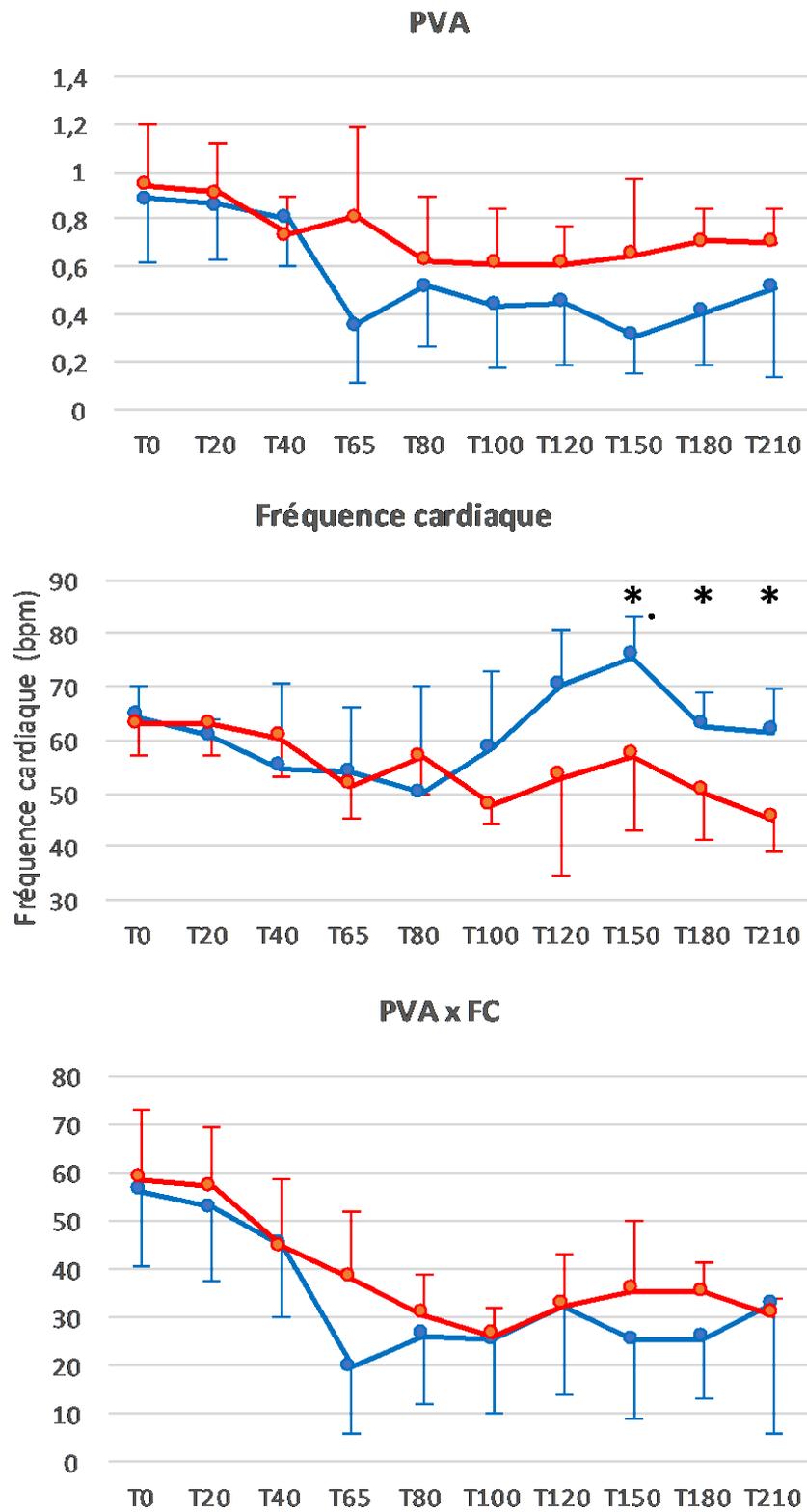
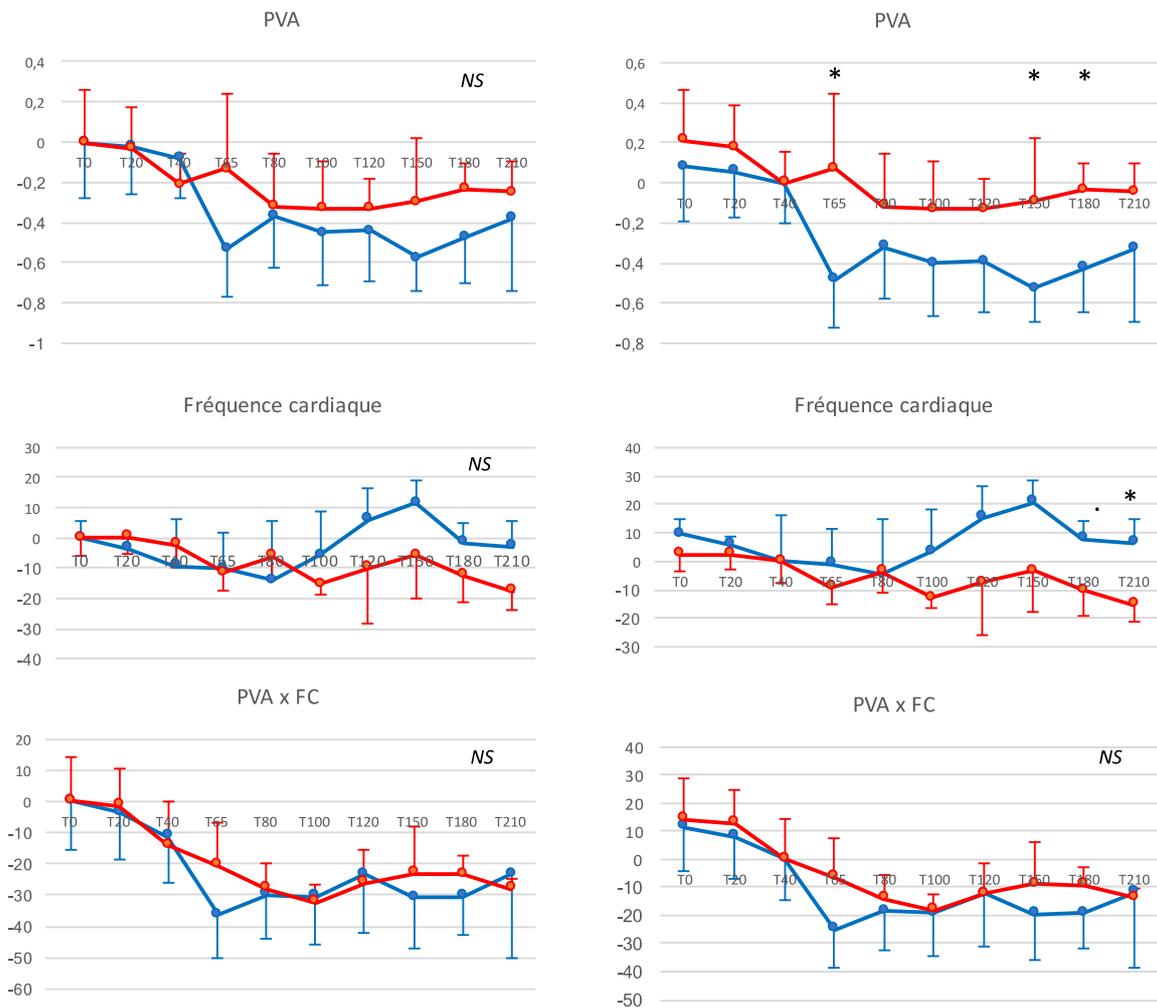
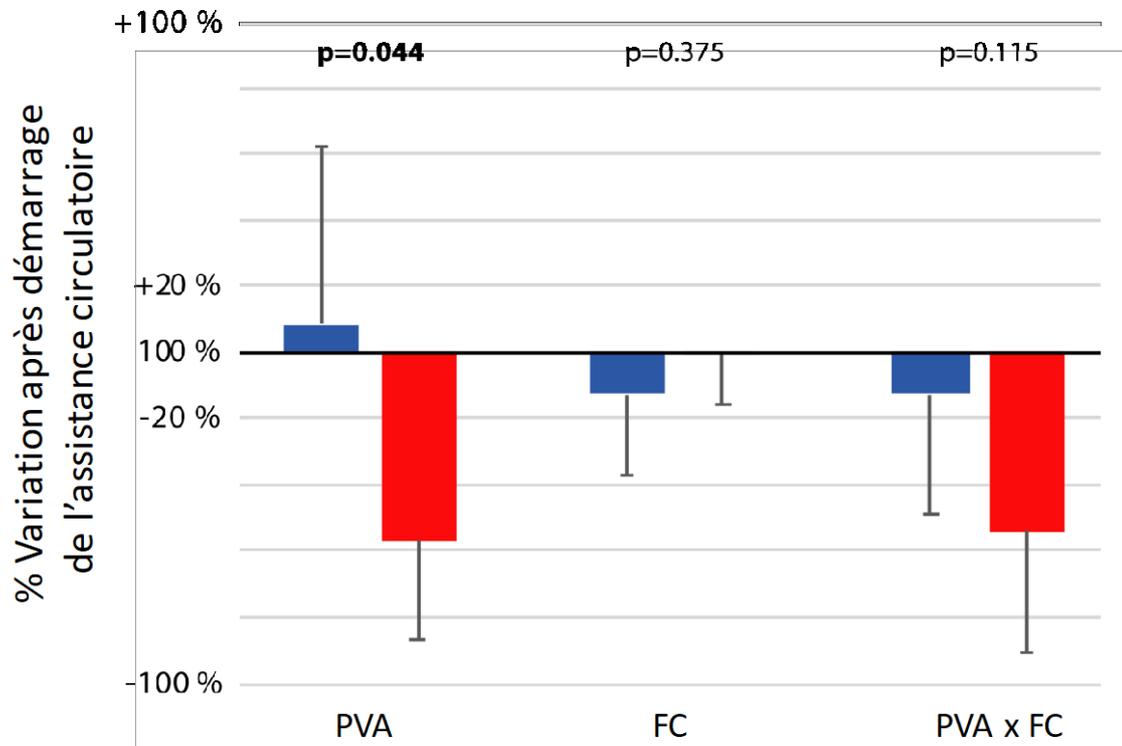


Figure 41: Estimation de la consommation en oxygène du myocarde par l'aire pression volume (PVA) et la fréquence cardiaque..



**Figure 42: Estimation de la consommation en oxygène du myocarde par l'aire pression volume (PVA) et la fréquence cardiaque, avec normalisation à T0 et à T40.**

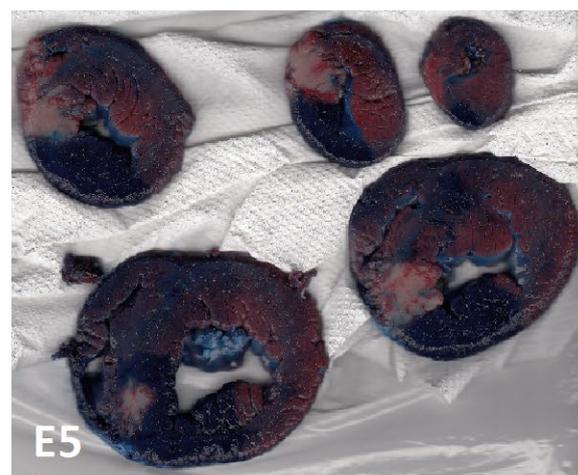
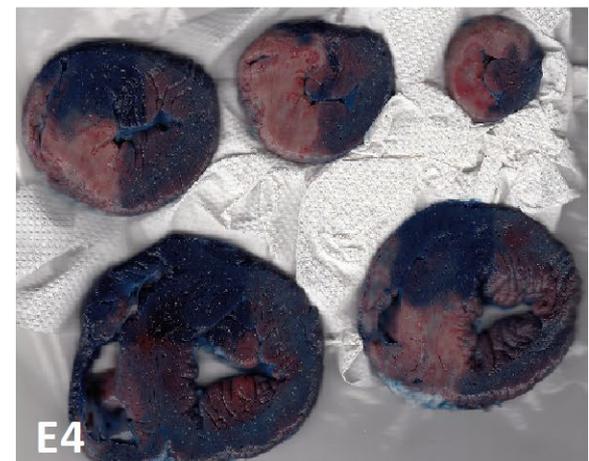
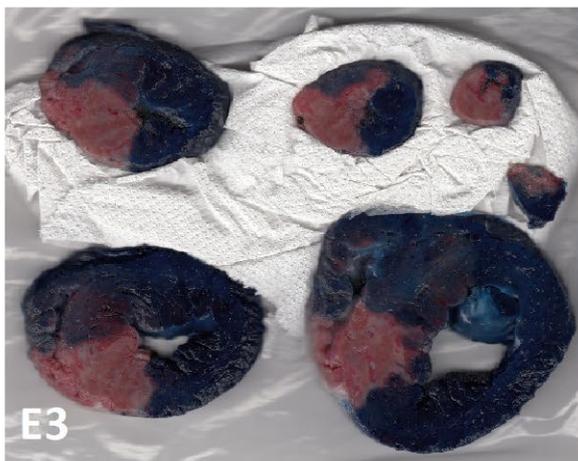
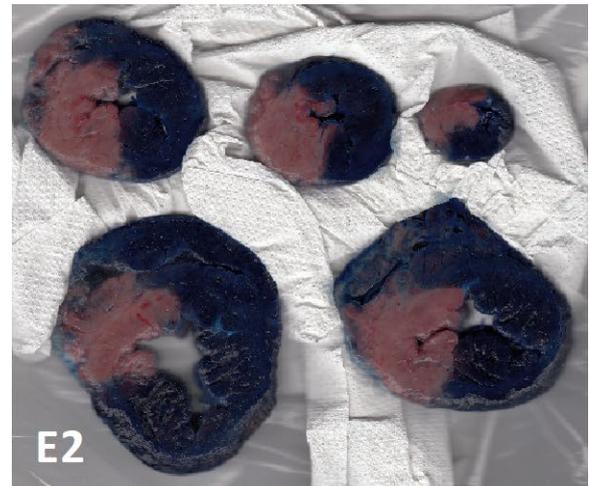
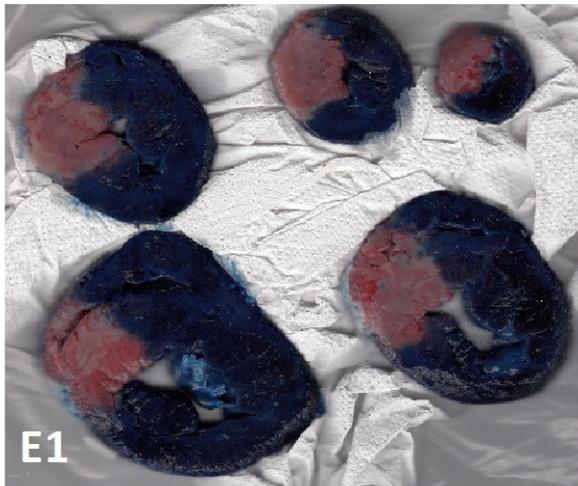
En revanche, le produit de PVA et de la fréquence cardiaque, reflet de la  $mVO_2$ , ne diffère pas entre les groupes ECMO et Impella, y compris lorsque les valeurs sont normalisées à T0 ou à T40. En effet, la fréquence cardiaque est significativement plus basse dans le groupe ECMO que dans le groupe Impella à partir de T150. Cette différence de fréquence cardiaque ne se retrouve, lorsque les valeurs sont normalisées à T0 et T40, que pour T210 avec une normalisation à T40. Toutefois, les valeurs de p restent aux limites de la significativité.



**Figure 43: Variation de l'aire pression volume (PVA) et le fréquence cardiaque (FC) au démarrage de l'assistance.**

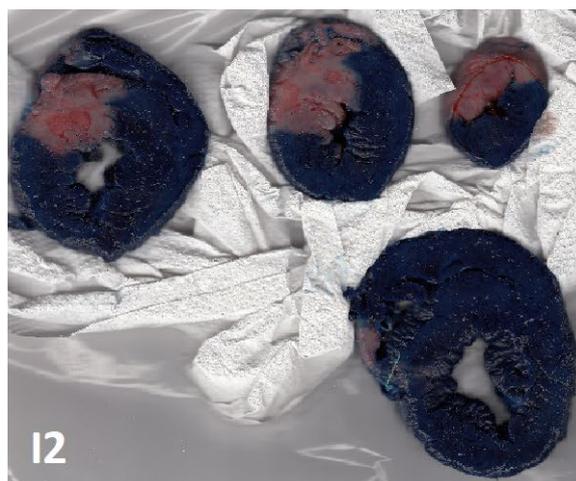
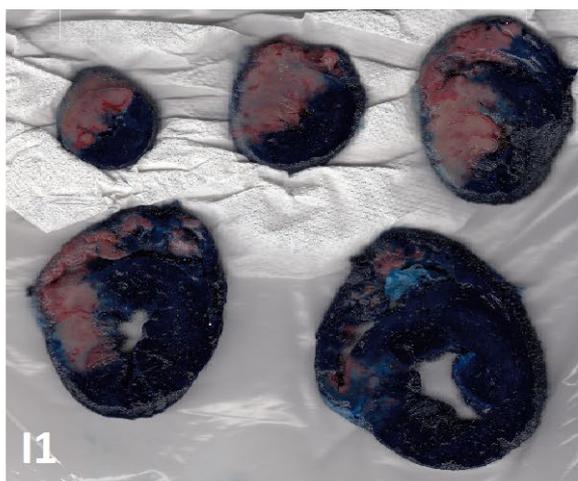
Au démarrage de l'assistance, on observe que l'Impella réduit significativement la PVA comparativement à l'ECMO. En outre, cette différence de PVA ne se traduit vraisemblablement pas par une réduction de la mVO<sub>2</sub> car le produit de PVA et de la fréquence cardiaque n'est pas significativement différent entre les deux groupes.

## 5. Taille de l'infarctus du myocarde



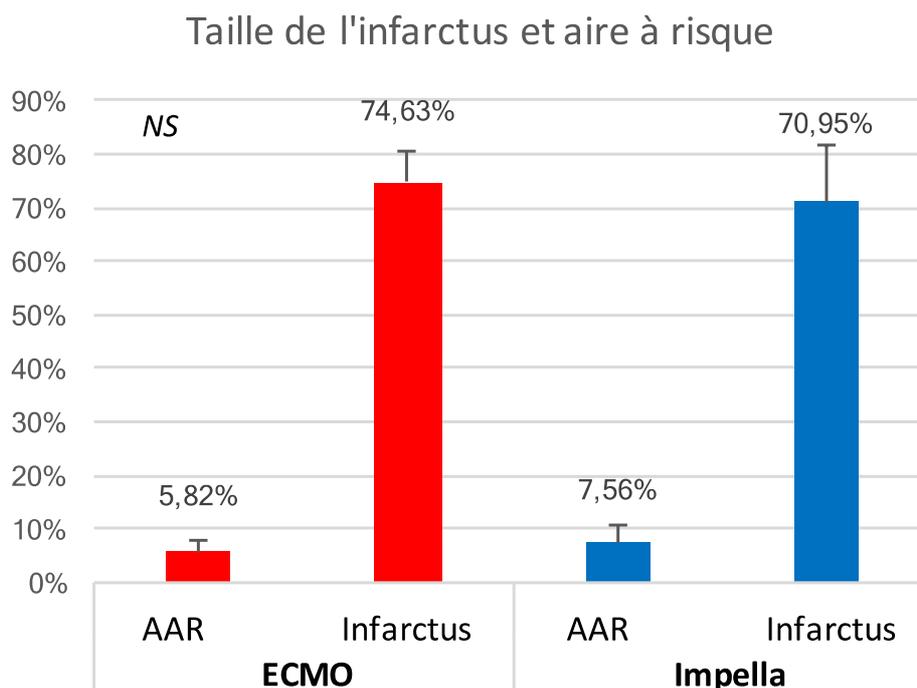
		Aire à Risque	Infarctus (%AAR)
<b>ECMO</b>	E1	8,78%	80,18%
	E2	4,70%	76,30%
	E3	5,81%	79,96%
	E4	6,77%	72,80%
	E5	3,03%	63,88%
	Moyenne	5,82%	74,63%
	DS	1,93%	6,02%

Figure 44: Photographies des tranches de myocarde du groupe ECMO. E1,2,3,4 & 5 : animal 1,2,3,4 & 5 du groupe ECMO. Tableau rapportant les tailles de l'aire à risque en pourcentage de myocarde et les tailles d'infarctus en pourcentage d'aire à risque (AAR).



		Aire à Risque	à Infarctus (%AAR)
<b>Impella</b>	I1	4,97%	80,17%
	I2	3,77%	79,80%
	I3	7,39%	72,15%
	I4	12,98%	71,68%
	I5	8,66%	50,94%
	Moyenne	7,56%	70,95%
	DS	3,22%	10,64%

Figure 45: Photographies des tranches de myocarde du groupe Impella. I1,2,3,4 & 5 : animal 1,2,3,4 & 5 du groupe Impella. Tableau rapportant les tailles de l'aire à risque en pourcentage de myocarde et les tailles d'infarctus en pourcentage d'aire à risque (AAR).



**Figure 46: Evaluation de la taille de l'aire à risque (% de myocarde) et de l'infarctus du myocarde (% d'AAR).**

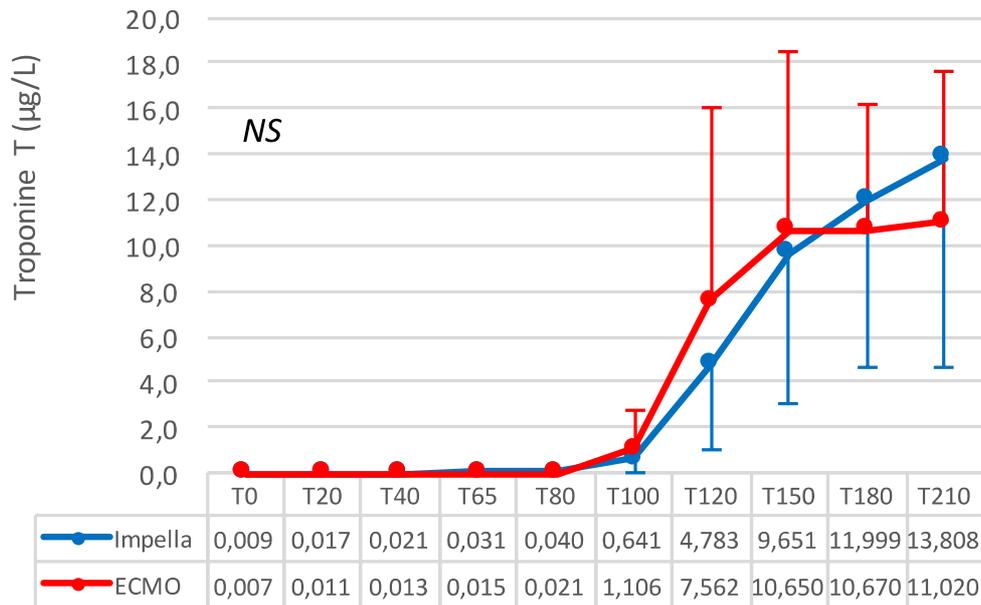
Pour le groupe ECMO et le groupe Impella, les aires à risque représentaient respectivement 5,82% et 7,56% du ventricule gauche, et ne différaient pas significativement entre les deux groupes (figure 46).

Les tailles de territoire infarcté dans le myocarde affecté par l'occlusion coronaire (aire à risque) n'étaient pas significativement différentes entre les groupes ECMO et Impella et représentaient respectivement 74,63% et 70,95% de l'aire à risque.

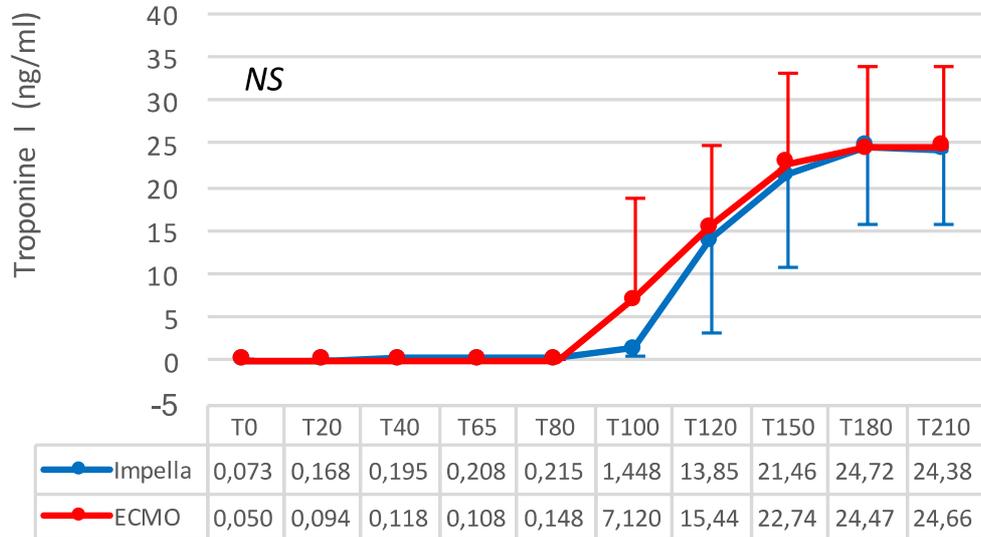
On n'observait pas non plus de différence en termes de valeurs de troponines T ou I entre les deux groupes d'animaux (figure 47).

Notons, qu'à l'explantation du cœur, un animal du groupe ECMO (animal E3), présentait un volumineux thrombus frais tapissant l'artère pulmonaire, malgré une anticoagulation bien conduite.

## Troponine T



## Troponine I



**Figure 47: Courbes de Troponines T et I.**

## 6. Biologie

Les données biologiques collectées sont rapportées dans le tableau 6. Ces valeurs ne diffèrent entre les deux groupes que sur deux composantes, liées directement aux dispositifs d'assistance. D'une part, on observe dans le groupe ECMO, une hémodilution (baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie) liée au démarrage de l'assistance (priming). D'autre part, on note une hémolyse dans le groupe Impella, avec une hémoglobininémie libre significativement plus élevée dans le groupe Impella que dans le groupe ECMO.

	ECMO				IMPELLA			
	T0	T65	T100	T210	T0	T65	T100	T210
Hb	10,72±1,2	10,22±1,15	10,7±1,5	9,96±1,1	10,88±1,34	12,78±2,18	12,34±1,95	12,14±1,64
Hte	0,36±0,04	0,35±0,04	0,36±0,05	0,34±0,04	0,37±0,04	0,43±0,06	0,42±0,05	0,42±0,04
GR	6,4±0,65	6,05±0,77	6,3±0,91	5,87±0,71	6,28±0,56	7,19±0,97	7,12±0,82	6,99±0,69
GB	12,65±1,86	9,63±2,18	10,36±2,6	12,66±4,11	12,17±2,45	12,04±3,7	12,66±2,74	12,58±1,62
Plaq	302,4±77,8	208±109,7	182,8±117,8	204,4±91,7	225±41,9	202,4±84,6	220,2±64,4	236±36,2
Hb libre	7,2±1,94	10,6±4,32	12±5,97	6,75±1,79	8,2±3,66	25±19,27	29±19,62	24,8±17,01
LDH	479,25±70,08	454±77,43	622±157	1603±812	550±120	678±153	922±399	2863±1810
Fibri	1,6±0,43	1,34±0,4	1,39±0,38	1,33±0,34	1,49±0,3	1,47±0,26	1,39±0,22	1,43±0,21
Na	139,82±0,75	139,8±0,86	140,54±1,25	139,7±2,63	140,36±2,61	139,26±2,12	139,12±2,08	138,78±2,44
K	5,15±0,57	5,57±0,7	5,48±0,73	5,84±1,19	4,88±0,56	5,83±0,85	5,89±0,81	6,12±1,39
Cl	98,26±1,03	99,56±1,51	99,58±1,6	99,83±1,58	98,2±1,67	97,22±1,52	97,6±2,34	98,54±3,07
Prot	63,4±5,31	52,2±5,27	53,2±5,49	50,5±6,22	61,6±6,53	60,8±6,43	57,4±5,57	55,8±5,08
Creat	1,52±0,19	1,52±0,26	1,5±0,28	1,61±0,28	1,44±0,24	1,57±0,27	1,56±0,23	1,55±0,26
Urée	17,8±5,78	18,8±6,24	19,6±6,68	24±1,73	15,8±5,11	17,4±6,47	17,6±6,44	19±6,84
Bicar	29,54±1,14	26,98±2,56	27,84±2,09	28,43±2,74	31,54±1,79	30,92±0,89	31,12±1,61	31,54±0,37
Bili Tot	0,32±0,15	0,27±0,1	0,26±0,1	0,27±0,09	0,21±0,04	0,22±0,05	0,26±0,09	0,3±0,08
CPK	2370±2070	2995±1367	4689±2377	15747±9352	4092±4150	5656±3542	9998±6516	28294±22307
Tropo I	0,05±0	0,11±0,05	7,12±11,48	25,73±8,53	0,07±0,04	0,23±0,14	2,35±2,04	24,38±8,67
Tropo T	0,01±0	0,02±0,01	1,11±1,71	11,02±6,65	0,01±0	0,03±0,02	0,64±0,66	13,81±9,19
Myoglobine	46,3±44,85	275,9±221,7	403,84±192,32	468,2±63,6	39,78±26,32	259,73±162,95	500±0	500±0

Tableau 6: Paramètres biologiques.

Le tableau 7, présente les gazométries veineuses et artérielles. Ces valeurs sont comparables entre les deux groupes, sauf en ce qui concerne la pO<sub>2</sub>, qui est significativement plus élevée dans le groupe ECMO que dans le groupe Impella. On n'observe pas de différence en termes de lactates entre les deux groupes.

		ECMO					IMPELLA				
		pre-T0	T0	T65	T100	T210	pre-T0	T0	T65	T100	T210
Veineux	pH	7,42±0,04	7,41±0,05	7,33±0,07	7,34±0,05	7,36±0,05	7,41±0,06	7,41±0,03	7,39±0,03	7,38±0,02	7,39±0,02
	pCO <sub>2</sub>	49,35±6,6	50,42±6,58	57,16±6,53	57,36±2,5	56,78±4,86	52,48±11	52,06±4,73	55,46±3,35	55,64±4,47	56,2±2,13
	pO <sub>2</sub>	56,7±12,4	50,76±9,15	61,54±20	42,76±11,8	39,74±5,87	55,56±14	50,92±7,67	37,66±12,4	39,52±12,1	40,82±4,5
	cHCO <sub>3</sub> -	31,8±1,62	31,94±0,94	29,94±2,84	30,96±2,29	32,3±1,66	32,9±1,8	32,94±1,4	33,76±1,73	33,14±2,11	33,88±1,4
	BE ecf	7,33±1,44	7,38±0,91	3,98±3,9	5,18±3,06	6,9±2,19	8,32±0,92	8,3±1,3	8,82±1,92	8,08±2,21	8,86±1,8
	So <sub>2</sub>	86,98±6,2	83,3±8,32	83,3±11,96	69,14±16	69,84±8,51	83,14±15	84±5,43	65,02±25,4	67,18±23,6	73,1±6,25
	Na	141,75±1	140,2±1	140,4±1,5	139,6±1,62	139,6±2,06	141,6±1,9	141±2,28	139,6±1,5	139,8±2,04	139,6±1
	K	4,1±0,07	4,14±0,16	4,78±0,57	4,74±0,49	5,18±0,96	3,94±0,19	3,94±0,14	4,78±0,85	4,8±0,72	4,98±0,57
	Ca	1,37±0,03	1,39±0,04	1,37±0,1	1,36±0,08	1,39±0,08	1,39±0,05	1,37±0,09	1,33±0,1	1,35±0,11	1,38±0,05
	ctCo <sub>2</sub>	33,3±1,78	33,5±1,1	31,68±2,8	32,74±2,28	34,04±1,63	34,52±2,1	34,52±1,51	35,44±1,77	34,86±2,21	35,6±1,49
	Hct	35,75±3,9	30,8±2,93	28,2±2,48	29,8±4,21	27±2,68	33±2,83	31,8±4,26	38±6,57	35,8±5,08	35,2±4,49
	Hb	12,1±1,41	10,56±1,02	9,64±0,94	10,2±1,38	9,14±0,9	11,22±1	10,78±1,4	12,96±2,25	12,14±1,69	11,98±1,4
	BE (b)	6,2±1,21	6,4±0,95	3,08±3,73	4,12±2,92	5,9±2,08	7,08±0,56	7,12±1,04	7,16±1,9	6,6±2	7,3±1,71
	Glu	140,25±4	132,2±29	112,6±10,5	116,2±16,7	103,2±18	122,8±21	117,6±25,7	115±25,55	115,2±27,3	115±25,7
Lactates	1,37±0,14	1,79±0,24	4,37±2,08	3,67±1,94	2,9±1,4	1,23±0,37	1,68±0,57	2,69±0,78	3,06±0,88	2,18±0,94	
Artériel	pH		7,45±0,04	7,41±0,05	7,4±0,05	7,45±0,07		7,45±0,02	7,43±0,03	7,43±0,04	7,44±0,02
	pCO <sub>2</sub>		43,9±5,74	43,88±1,48	47,46±7,4	43,06±8,07		44,86±1,94	44,78±2,47	46,7±4,24	45,52±2,46
	pO <sub>2</sub>		146,22±46	336,5±195	402,5±173	457,46±137		182,56±48	146,5±61	145,94±72	164,18±41
	cHCO <sub>3</sub> -		30,14±1,53	27,94±3,32	29,4±3,16	29,64±3,11		31,3±1,15	30,04±1,18	30,6±0,48	30,92±0,93
	BE ecf		6,1±1,25	3,32±4,06	4,66±3,35	5,66±3,23		7,34±1,34	5,8±1,56	6,22±0,93	6,76±1,08
	So <sub>2</sub>		98,44±2	99,1±1,56	99,9±0,11	99,96±0,08		99,38±0,71	97,88±2,42	95,74±6,19	99,26±0,57
	Na		140,8±0,4	140,8±1,33	140,4±1,62	139±3,35		141,8±2,32	140±1,79	139,8±1,72	140±2
	K		4±0,14	4,56±0,52	4,7±0,51	4,72±0,59		3,86±0,14	4,62±0,7	4,7±0,76	4,92±0,72
	Ca		1,4±0,05	1,33±0,09	1,39±0,04	1,39±0,1		1,42±0,02	1,34±0,12	1,36±0,11	1,43±0,04
	ctCo <sub>2</sub>		31,46±1,67	29,28±3,36	30,88±3,3	30,92±3,24		32,66±1,16	31,4±1,17	32,04±0,46	32,3±0,95
	Hct		30,4±3,38	29±3,85	28,6±3,26	26,2±2,4		31±4,38	36±5,25	34,8±5,46	34,2±4,17
	Hb		10,32±1,12	9,82±1,32	9,74±1,13	8,92±0,87		10,54±1,43	12,26±1,81	11,86±1,85	11,66±1,42
	BE (b)		5,46±1,1	2,9±3,74	3,98±2,96	5,14±2,91		6,52±1,17	5,06±1,58	5,32±1,13	5,94±1,04
	Glu		135,2±33,8	121±16,94	128±21,79	107,2±20		121,2±24	124,6±22	126,6±33	122,4±22
Lactates		1,36±0,28	3,63±3	2,69±1,79	2,08±1,25		1,37±0,43	2,23±0,85	2,51±1,05	1,62±0,92	

Tableau 7: Gazométries veineuses et artérielles.

## **DISCUSSION**

## DISCUSSION

### Synthèse des résultats

A l'heure où les techniques d'assistances circulatoires sont de plus en plus utilisées, il est essentiel de préciser leur impact mécanique et physiologique sur le coeur, pour éclairer le choix d'une technique par rapport à une autre. Notre hypothèse initiale était que l'Impella, en assurant une décharge ventriculaire, réduirait le travail ventriculaire et la  $mVO_2$  tout en générant un débit, alors que l'ECMO, au contraire, les augmenterait. Si ceci se confirmait, l'Impella apparaîtrait comme la technique d'assistance à privilégier dans un contexte d'ischémie myocardique. En outre, notre travail montre, dans un modèle animal d'infarctus du myocarde assisté 30 minutes avant reperfusion, qu'après le démarrage de l'assistance, l'Impella décharge certes significativement plus le ventricule gauche que l'ECMO, mais que cette différence disparaît après une heure d'assistance. Contrairement à ce que nous avons supposé, nous n'avons pas montré de différence de taille d'infarctus entre les deux groupes (Impella et ECMO).

### Effets de l'assistance sur les conditions de charge

#### *Impella*

Dans notre modèle, les deux assistances permettaient d'assurer des débits d'assistance comparables. Toutefois, le débit de l'Impella est très dépendant du remplissage du ventricule gauche et de son positionnement, et nous n'avons pas réussi à assurer une décharge totale du ventricule gauche et à empêcher le coeur d'éjecter. Cette assistance totale était rendue impossible par la survenue d'un phénomène de succion lorsque nous augmentions la vitesse de rotation de la pompe. Il s'agit là d'une limite de ce dispositif, dont le débit est conditionné par le positionnement de la pompe dans le ventricule. De plus, pour générer un débit satisfaisant, les vitesses de rotation imposées à la pompe sont telles qu'elles peuvent générer de l'hémolyse. Dans notre modèle, on note une hémolyse plus prononcée dans le groupe Impella que dans le groupe ECMO. Dans la littérature, l'hémolyse est rapportée dans moins de 10% des cas, et le plus souvent resterait sans conséquence clinique<sup>77</sup>.

Dans le groupe Impella, on note une réduction plus importante du débit natif du coeur, du volume d'éjection, du volume télédiastolique et de la PVA au démarrage de l'assistance, que dans le groupe ECMO. Toutefois, ces différences disparaissent avec le temps, notamment après la reperfusion. Cette réduction ne s'accompagne pas non plus d'une réduction plus importante de la consommation en oxygène (estimée par le produit de PVA et de la fréquence cardiaque) dans le groupe Impella, contrairement à ce que nous supposions. Cette absence de différence significative de  $mVO_2$  estimée entre les deux assistances contraste avec la différence de PVA observée, et le déplacement vers la droite des courbes Pressions-Volume du groupe ECMO. En outre, nous avons retrouvé cette absence de  $mVO_2$  dans le modèle d'infarctus sur la brebis, par mesure directe de la  $mVO_2$  (figure 19).

Dans notre travail, si l'Impella assure un certain degré de décharge ventriculaire gauche, attestée par une réduction des volumes télédiastolique et d'éjection, on note aussi que cette décharge n'est que partielle. En effet, bien que les débits imposés à l'Impella CP soient maximaux (limitation par la succion du ventricule gauche par la pompe), le ventricule gauche a conservé une éjection pour tous les animaux. Les effets bénéfiques escomptés de la décharge ventriculaire sont donc possiblement limités. En effet, plusieurs travaux montrent qu'une décharge complète du ventricule gauche (abolition de l'éjection ventriculaire) réduit très significativement plus les VTD et VTS du ventricule gauche et par conséquent la  $mVO_2$  et la taille de l'infarctus<sup>27, 110, 111</sup>. Saku et al, rapportent dans un travail comparatif entre une décharge partielle et une décharge totale, que seule la décharge totale permet d'obtenir une réduction significative de la  $mVO_2$  et donc de la taille de l'infarctus<sup>110, 111</sup>. L'Impella réduit certes la précharge du ventricule en y aspirant le sang, mais augmente aussi sa post charge en le réinjectant dans l'aorte. Aussi, une décharge partielle du ventricule gauche par Impella, ne réduit pas significativement le travail du coeur et donc sa  $mVO_2$ <sup>110</sup>.

**Figure 48: Relation entre la décharge ventriculaire et la réduction de MVO<sub>2</sub>. La réduction de MVO<sub>2</sub> nécessite un découplage complet des pressions ventriculaire gauche et aortique (Burkhoff D, *Interventional Cardiology Review* 2017 ;12(1 Suppl 1) :1-24).**

L'anatomie du porc rend parfois difficile le fonctionnement de l'Impella, d'une part en raison de la très faible longueur de son aorte ascendante, et d'autre part du faible volume ventriculaire, rendant le positionnement du dispositif et la conduite de l'assistance parfois assez délicate (insertion, phénomènes de succion du ventricule). Cette décharge partielle du ventricule gauche constitue donc une limite de notre travail, mais possiblement aussi du dispositif. En effet, notre étude portait sur le comparatif de deux dispositifs et non sur les effets de la décharge ventriculaire gauche, déjà largement documentée. Une Impella CP, supposée pouvoir générer 3 à 4 L/min de débit, est vraisemblablement en mesure d'assister certains animaux à plein débit, et donc de fournir une assistance totale, mais cela n'est pas forcément transposable chez l'Homme, où le débit théorique est le plus souvent supérieur au débit maximal supposé de l'Impella CP. Weil et al<sup>112</sup> dans modèle porcin d'infarctus du myocarde, semblable au nôtre, ont comparé les performances hémodynamiques de l'Impella CP et du Tandem Heart (canule d'admission dans l'oreillette gauche et réinjection dans l'artère fémorale). Leur travail a mis en évidence qu'à débit égal, le TandemHeart déchargeait plus efficacement le VG, en réduisant très significativement le travail cardiaque et la PVA, ce que l'Impella ne faisait pas<sup>112</sup>.

Saku et al, ont montré que la décharge partielle ne permettait pas de réduire la PVA en cas de fonction ventriculaire gauche altérée, et qu'il fallait pour cela assurer une décharge totale<sup>110</sup>. L'obtention d'une décharge totale, suppose d'abolir l'éjection systolique, ce qui est obtenu dans des modèles animaux<sup>27, 110-112</sup>, mais plus difficilement en clinique. De plus, une décharge totale du ventricule gauche suppose souvent en clinique des débits supérieurs à ceux que peut générer l'Impella CP<sup>111</sup>. Dans les travaux montrant les effets bénéfiques de la décharge ventriculaire sur la mVO<sub>2</sub> et l'ischémie myocardique, certains modèles utilisent l'Impella CP comme décharge sur des animaux de faible débit théorique<sup>21, 113, 114</sup>,

ou bien assurent la décharge au moyen d'une pompe centrifuge et d'une canulation centrale <sup>108</sup>. On peut alors s'interroger sur la transposition à l'Homme des effets bénéfiques d'une décharge par Impella CP rapportés sur des modèles animaux.

### ***L'ECMO***

L'ECMO, en drainant l'oreillette droite, diminue le remplissage de l'oreillette gauche et les pressions OG, ce qui a pour effet de réduire la précharge du VG<sup>87</sup>, ce qui compense probablement l'augmentation de postcharge. Dans notre travail on ne retrouve notamment pas de différences en termes de PTDVG ou PTSVG entre les deux groupes. On note en outre une diminution très nette des pressions veineuse centrale et artérielle pulmonaire dans le groupe ECMO, traduisant cette réduction de précharge. De nombreux auteurs<sup>61, 87, 115, 116</sup> ont montré que l'ECMO augmentait la postcharge du VG, en déplaçant la courbe PV vers le haut et la droite de long de l'EDPVR (figures 8, 9 et 11), avec une augmentation de la PTDVG, de la POG, et de la PCWP<sup>61, 115</sup>. Cette augmentation des pressions est néfaste pour l'oxygénation (pouvant engendrer un oedème pulmonaire) et augmente la mVO<sub>2</sub>. Cependant, dans tous ces travaux, l'ECMO a été conduite à des débits très élevés, empêchant parfois toute éjection ventriculaire. Il s'agit là de conditions hémodynamiques extrêmes. En pratique clinique, la conduite optimisée de l'ECMO consiste à trouver un compromis entre le débit minimal nécessaire pour assurer une perfusion adéquate et un maintien d'une éjection ventriculaire. Ostadal et al<sup>117</sup> ont montré que l'augmentation du débit d'ECMO s'accompagnait d'une dégradation des performances ventriculaires, avec une distension du ventricule gauche. Malgré les limites du modèle utilisé par Ostadal (choc cardiogénique par perfusion de sang hypoxique), ces travaux montrent que la PTDVG et la POG s'élèvent progressivement avec l'augmentation des débits d'assistance et entraînent une surcharge du ventricule gauche, à l'origine d'un oedème pulmonaire<sup>117, 118</sup>. Cette surcharge ventriculaire est compensée par le ventricule tant que celui-ci est à même d'éjecter<sup>87</sup>. Ces pressions, et notamment la POG, peuvent rester stables tant que le ventricule gauche éjecte<sup>87</sup>. En d'autres termes, le retentissement de l'augmentation de la post charge du VG par l'ECMO, sera fonction du débit d'ECMO et des capacités du ventricule à éjecter (contractilité et réserve contractile)<sup>87, 119</sup>. En cas d'atteinte profonde de la fonction ventriculaire, le

ventricule ne sera plus en mesure de compenser l'augmentation de post-charge, et s'engorgera progressivement, ce qui exposera le patient à la survenue d'un oedème pulmonaire et à une stase sanguine (risque de thrombose des cavités).

Certains travaux ont suggérés que l'ECMO elle-même pouvait entraîner une dysfonction ventriculaire<sup>120-123</sup>, mais ces travaux portaient principalement sur des séries de patients sous ECMO veino-veineuses ou des modèles animaux de choc cardiogénique créé par hypoxémie. Le mécanisme d'altération de la fonction ventriculaire semble alors d'avantage liée à l'hypoxie qu'impliquant directement l'ECMO. Shen<sup>124</sup> a montré que sur des paramètres insensibles aux conditions de charge (ESPDR et PRDSW)<sup>57, 62, 125</sup> la contractilité restait inchangée sous ECMO. L'ECMO n'entraîne donc pas en elle même d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

D'autre part, la fréquence cardiaque joue un rôle majeur dans la consommation en oxygène du myocarde ( $mVO_2 = \text{fréquence} \times \text{Volume d'éjection}$ ). Comme le travail cardiaque consiste principalement à éjecter un volume de sang en systole, la consommation en oxygène du myocarde est estimée par PVA x fréquence cardiaque<sup>126</sup>. Comme l'avaient décrit Tanaka et al<sup>127</sup> dans un modèle canin, à PVA constante, la fréquence cardiaque et la  $mVO_2$  présentent une corrélation linéaire positive ( $r = 0,824-0,995$ ). La réduction du rythme cardiaque dans le groupe ECMO après reperfusion conduit donc à une réduction de PVA x FC et de la  $mVO_2$ , sans différence significative avec le groupe Impella. La réduction du rythme cardiaque constitue donc vraisemblablement un objectif thérapeutique pour réduire la consommation en oxygène et la taille de l'infarctus. Sunagawa et al<sup>125</sup> démontrent par exemple dans une récente publication un effet synergique de l'assistance circulatoire et de la réduction du rythme cardiaque. Dans un modèle canin, l'ivabradine, utilisée comme agent bradycardisant, en association à l'impella permettait de réduire la taille de l'infarctus de 55% quand l'impella seule ne la réduisait que de 30%.

Il est intéressant de noter que la fréquence cardiaque observée dans le groupe ECMO est plus basse que dans le groupe Impella, alors que la tension artérielle n'est pas plus élevée (elle est même sensiblement plus basse sans être significatif). On ne peut donc pas expliquer cette bradycardie par une classique

réponse aux barorecepteurs artériels pour lesquels une hypotension provoque une tachycardie. En revanche, cela suggère des mécanismes compensatoires intrinsèques au coeur. On peut supposer que l'effet du drainage de l'oreillette droite par l'ECMO contribue à réduire la fréquence cardiaque. La baisse des pressions dans le coeur droit et l'artère pulmonaire, en déclenchant une stimulation vagale (reflexe de Bezold-Jarisch et reflexe "inversé" de Bainbridge), provoque une bradycardie et une vasodilatation artérielle (mais également une vasodilatation coronarienne et un effet inotrope positif) <sup>68, 70</sup>.

### **Effets de l'assistance sur la taille de l'infarctus**

Notre travail n'a pas permis de montrer de différence de taille d'infarctus entre les deux groupes. Contrairement à notre hypothèse initiale, l'ECMO n'augmente pas la taille de l'infarctus par rapport à l'Impella. Ces résultats sont concordants avec les  $mVO_2$ . Néanmoins, malgré une décharge ventriculaire (réduction du volume télédiastolique) et une réduction du volume d'éjection (SV) significativement plus marquées dans le groupe Impella durant la phase d'assistance avant reperfusion, cela ne se traduit pas par une réduction de la taille d'infarctus comme on aurait pu le supposer. Les mécanismes d'adaptation évoqués précédemment, notamment l'impact de la fréquence cardiaque, sont probablement en cause, mais cette différence n'intervient qu'après reperfusion. En outre, la plupart des travaux expérimentaux tendant à montrer les effets mécaniques et hémodynamiques des dispositifs d'assistance, le font sur des modèles très éloignés de la pratique clinique et dans des conditions d'utilisation souvent caricaturalement exagérées. La décharge ventriculaire est souvent totale ou subtotale lorsque les effets bénéfiques de la décharge sur le VG et la  $mVO_2$  sont mis en évidence<sup>27, 108, 110-112, 114</sup>, et les débits d'ECMO très élevés lorsqu'une augmentation nette de la postcharge et de la  $mVO_2$  sont observés <sup>113, 115, 117, 119, 128</sup>. Ces deux situations ne sont pas représentatives de la pratique clinique, et constituent donc des limites de ces études, aux conclusions pourtant très tranchées. Dans notre modèle, nous avons cherché à reproduire des conduites d'assistance proches de la clinique, avec un débit d'Impella le plus élevé possible sans succion, et un débit d'ECMO permettant de conserver une systole, comme cela se fait en pratique clinique.

Kapur et al<sup>21</sup> ont montré que la décharge du ventricule par Impella CP avant la revascularisation réduisait de 43% la taille de l'infarctus par rapport à la revascularisation seule dans un modèle porcin. Dans son étude les tailles d'infarctus représentaient respectivement 42% et 73% de l'aire à risque. Des résultats similaires avaient précédemment été rapportés par Meynes<sup>27</sup> ou Tamareille<sup>107</sup> et l'ont été plus récemment par Esposito<sup>129</sup>. Dans ces travaux, la taille de l'infarctus obtenu lorsqu'une décharge ventriculaire était réalisée avant reperfusion variaient de 24% à 42 % de l'aire à risque et de 50 à 65% en cas de reperfusion seule<sup>21, 27, 107, 108, 117</sup>. Nos résultats sont très différents, puisque dans notre travail la taille de l'infarctus était de 70,95% de l'aire à risque pour le groupe Impella et de 74,63% pour le groupe ECMO. Cette différence trouve probablement une explication dans le degrés de décharge obtenu, évoqué précédemment, qui constitue une limite de notre modèle et/ou de l'Impella CP.

Des éléments, directement liés aux modèles utilisés, peuvent également expliquer ces différences. Certains travaux rapportent des effets très nets d'une décharge ventriculaire totale sur la taille de l'infarctus mais utilisent des pompes pouvant générer des débits supérieurs à ceux de l'Impella CP (pompes centrifuges, Tandem heart, Impella LD, A-Med,...)<sup>108, 110, 114</sup>. Le choix du modèle animal impacte probablement aussi les résultats. Tout d'abord l'anatomie et la physiologie des coeurs de moutons, de chiens et de porcs diffèrent. Les débits théoriques sont également très différents entre ces différentes espèces, et il est alors probablement plus facile d'obtenir une décharge ventriculaire totale que cela ne le serait chez l'homme avec le même dispositif. Les modèles ischémiques diffèrent parfois énormément également. L'occlusion coronaire est créée par ligature directe de la coronaire<sup>27</sup> ou à l'aide d'un ballonnet gonflé dans l'artère coronaire<sup>21, 108</sup>. Le choix de l'artère à occlure diffère également entre les équipes, ce qui modifie l'étendue de l'aire à risque et également la profondeur de l'insuffisance cardiocirculatoire aigue engendrée. Certains modèles sont des modèles pharmacologiques<sup>116</sup> de choc cardiogénique ou reposent sur une hypoxie<sup>117, 120</sup>, entraînant alors une ischémie globale du coeur et rendant très délicate les interprétation et l'extrapolation à un syndrome coronarien. Enfin, rappelons que la limite de la plupart de ces modèles est qu'ils créent une ischémie myocardique sur un coeur sain et s'affranchissent également de toute collatéralité. S'agissant de modèles évaluant la taille de

l'infarctus, la  $mVO_2$ , et la mécanique ventriculaire, il y a là une limite non négligeable.

Enfin, la gestion de l'anesthésie et de l'instabilité hémodynamique sont également à prendre en considération. L'isoflurane, par exemple, utilisé dans certains modèles<sup>21</sup>, réduit la  $mVO_2$  et serait impliqué dans un mécanisme de préconditionnement ischémique<sup>111, 130, 131</sup>. L'utilisation d'amines, la gestion du remplissage vasculaire, la stabilisation hémodynamique en cas de fibrillation ventriculaire (degonflage du ballon d'occlusion ...) etc... sont autant de facteurs confondant à prendre en considération, et pourtant pas toujours rapportés dans les publications.

### **Perfusion myocardique.**

S'agissant du choix de l'assistance circulatoire dans l'ischémie myocardique, les effets de l'assistance sur la perfusion coronaire sont à considérer. Watanabee a mis en évidence que l'impella augmentait significativement la perfusion coronaire et la microcirculation dans la zone à risque<sup>132</sup>. Dans notre première série animale (figure 20), nos travaux avaient en effet mis en évidence une augmentation du débit sanguin dans le tronc commun. L'augmentation du flux coronaire, associée à la réduction de la PTDVG, améliorerait la perfusion coronaire, en réduisant la tension pariétale (*wall stress*) impliquée dans la constitution de l'infarctus mais également dans le développement d'une insuffisance cardiaque<sup>133</sup>.

Concernant l'ECMO, les données sont plus contradictoires. Certains auteurs rapportent une diminution<sup>134</sup> de la perfusion coronaire par ECMO, d'autres ne montrent pas d'effets<sup>135</sup>. Comme nous l'avons observé sur notre première série d'animaux (figure 20), Brehm et al<sup>136</sup> rapportent au contraire, dans un modèle porcin de choc cardiogénique induit pharmacologiquement, une augmentation du débit coronaire corrélée à l'augmentation du débit d'ECMO. Dans ce même travail, les auteurs montrent aussi que l'ECMO diminue la PTDVG et la POG, attestant d'un certain degré de décharge ventriculaire, durant la courte durée de l'expérimentation. Cette augmentation du flux coronaire, liée également à une augmentation de la pression aortique diastolique et à l'oxygénation assurée par l'ECMO, améliorerait la perfusion myocardique et les apports en oxygène du

myocarde, et lui permettraient d'améliorer la fonction ventriculaire gauche<sup>115</sup>. Cette amélioration de la fonction ventriculaire, pourrait alors compenser les effets néfastes de l'ECMO sur les conditions de charge<sup>115</sup>. Par ailleurs, des études observationnelles ou des cas cliniques, rapportent que l'ECMO augmente la microcirculation coronaire<sup>137, 138</sup>.

La réduction de la fréquence cardiaque joue un rôle prépondérant dans la consommation en oxygène du myocarde, d'une part en diminuant le travail fourni par le coeur, mais d'autre part en allongeant la durée de la diastole, où s'effectue la perfusion coronaire, notamment sous endocardique (particulièrement sensible à l'ischémie et à l'augmentation de PTDVG. Nous avons montré que l'ECMO entraînait cette réduction de fréquence, déjà rapportée<sup>87, 117</sup>, ce qui contribue donc également à améliorer la perfusion myocardique.

### **Flux trans-pulmonaire.**

Une différence notable entre les deux assistances réside dans le flux trans-pulmonaire. L'Impella maintient un flux trans-pulmonaire physiologique, alors que l'ECMO perturbe ce flux. Notre travail s'est focalisé sur le ventricule gauche, mais les mesures des pressions dans l'artère pulmonaire montrent une différence significative entre les deux groupes. Dans le groupe ECMO, les pressions pulmonaires sont très significativement inférieures, à celles observées dans le groupe Impella. Cela traduit le drainage du sang du coeur droit par l'ECMO, concourant à la réduction de précharge du VG. Dans le modèle porcin nous n'avons pas mesuré les débits pulmonaires. En outre, nous l'avons fait dans le modèle ovin, et nous avons mis en évidence pour les brebis assistées par ECMO, une réduction du débit dans l'artère pulmonaire (figure 17), voir même chez certains animaux, une inversion du flux (négativation du débit). Il nous semble que ce point est primordial et met en exergue un des effets délétères de l'ECMO. Cette réduction du débit pulmonaire n'est sans doute pas sans conséquence sur une assistance de plusieurs jours, tant sur les repercussions hémodynamiques (oedème) que sur la trophicité même du poumon. Dans un modèle aigu comme le nôtre, des mécanismes adaptatifs sur un coeur sain permettent vraisemblablement de compenser l'augmentation de la post-charge durant quelques heures. Mais qu'en est il sur un coeur pathologique d'une assistance de plusieurs jours?

L'ECMO assure certes une réduction de la précharge<sup>87, 119, 128, 136</sup> en réduisant le remplissage de l'oreillette gauche, cependant le remplissage de l'oreillette gauche ne repose pas exclusivement sur le débit de l'artère pulmonaire, mais aussi du débit bronchique<sup>87</sup>. Remplissant progressivement les cavités gauches, même si l'ECMO assure une décharge droite totale, le débit bronchique concourt alors à une distension progressive des cavités gauches et au développement d'un oedème pulmonaire<sup>87, 117, 118, 128</sup>. Par ailleurs, on observe dans notre travail une augmentation progressive des pressions et volumes télésystoliques du VG (différences à la limite de la significativité mais significatives lorsqu'elles sont normalisées à T40) (figure 37, tableau 3). Cet effet de surcharge est donc vraisemblablement cumulatif, et un modèle aigu de quelques heures ne permet vraisemblablement pas de le mettre en évidence.

Le maintien d'une éjection ventriculaire sous ECMO est donc essentiel pour permettre de "vidanger" les cavités<sup>87, 117, 118, 128</sup>. En pratique clinique, la perte d'une pression artérielle pulsée, traduisant l'abolition de l'éjection ventriculaire, ou le développement d'un oedème pulmonaire sont des facteurs de mortalité pour les patients sous ECMO<sup>139-141</sup>. L'absence d'éjection, outre l'engorgement des cavités évoqué précédemment, expose également au risque de thrombose des cavités cardiaques de pronostic redoutable<sup>128</sup>.

Pour lutter contre cet engorgement des cavités cardiaques et décharger le ventricule gauche sous ECMO, plusieurs techniques sont utilisées. La mise en place d'une canule dans l'oreillette ou le ventricule gauche assurent une décharge efficace mais très invasive. La septostomie décrite par certaines équipes<sup>142</sup> est une technique moins invasive permettant d'assurer un drainage de l'oreillette gauche. Toutefois, en ne drainant pas la cavité ventriculaire gauche, elle ne permet pas réellement de la vidanger, avec un risque de stase persistant. L'impella, associée à l'ECMO, est également une technique utilisée pour décharger le ventricule gauche<sup>119, 128</sup>. Cette décharge est efficace, avec un effet de réduction des dimensions ventriculaires et du *stroke volume*. Dans un projet de bridge to bridge (assistance circulatoire de longue durée après assistance temporaire), elle permettrait également d'évaluer la fonction du ventricule droit en le remettant progressivement en charge avec la réduction du débit d'ECMO<sup>143</sup>.

L'utilisation du ballon de contre pulsion associé à l'ECMO a également été étudié, notamment par notre équipe<sup>88, 144</sup>, avec des résultats positifs (réduction de la mortalité et de la survenue d'oedème pulmonaire). L'association d'un ballon de contre pulsion à l'ECMO permettrait de maintenir un flux transmitral et transpulmonaire et surtout d'abaisser la postcharge du ventricule gauche<sup>116, 145</sup>. Ces résultats restent discutés<sup>116, 119</sup> et reposent sur des expériences monocentriques, avec des gestions parfois très différentes de l'ECMO. Devant ces données faisant évoquer un effet positif de la pulsatilité pour les patients sous ECMO, le concept d'ECMO pulsée s'est développé avec différents dispositifs. Ostadal a montré qu'une ECMO pulsée, synchronisée au rythme cardiaque, augmentait significativement, à débit égal, les volumes et fractions d'éjection du ventricule gauche, le débit cardiaque et la pression artérielle et réduisait le VTSVG comparativement à une ECMO non pulsée<sup>118</sup>. Ce dispositif (iCor, Xenios AG, Allemagne), n'est pas encore disponible sur le marché dans sa version synchronisée au rythme cardiaque, les procédures de marquage CE sont en cours.

### **Quelle assistance pour l'infarctus du myocarde?**

Le choc cardiogénique est la première cause de mortalité post infarctus. Celle ci reste élevée, malgré une amélioration de la prise en charge et un raccourcissement des délais de revascularisation, donnant le sentiment d'être aux limites du concept du "*door to balloon*". La prise en charge de ce choc post-infarctus s'est longtemps limitée à l'usage d'inotropes et du ballon de contre pulsion aortique. Concernant les moyens pharmacologiques, les effets bénéfiques des inotropes et des vasopresseurs sont contrebalancés par l'augmentation de la mVO<sub>2</sub> et l'atteinte microcirculatoire qu'ils engendrent<sup>146</sup>. Concernant le ballon de contrepulsion, la seule étude randomisée suffisamment puissante pour comparer son usage au traitement médical seul, a montré que la survie à 30 jours et à 1 an était la même dans les deux groupes, et que cette absence de différence était aussi observée pour les paramètres hémodynamiques, les lactates et la fonction rénale<sup>10, 147</sup>.

Cette reconsidération de la place de la contrepulsion dans le choc cardiogénique post infarctus a fait la place à un intérêt grandissant pour l'assistance circulatoire temporaire dans cette indication.

Guider le choix du dispositif au regard de ses effets sur la mécanique ventriculaire et à la lumière de mécanismes physiopathologiques, serait très satisfaisant. Cependant, notre travail n'a pas retrouvé les effets "spectaculaires" de l'Impella CP et de l'ECMO sur le ventricule gauche parfois rapportées dans la littérature. L'impella, par sa rapidité d'implantation et son mécanisme semble répondre à l'équation physiopathologique du choc cardiogénique en générant un débit d'assistance tout en déchargeant le ventricule gauche. L'ECMO, au contraire, en augmentant la postcharge du ventricule gauche semblerait inappropriée. Toutefois, notre travail montre que les effets bénéfiques théoriques de l'Impella CP en termes de décharge ventriculaire sont à mettre en balance avec l'incapacité du dispositif à assurer une décharge ventriculaire totale. Par ailleurs, l'augmentation de la postcharge générée par l'ECMO dans notre travail reste modérée et ne s'accompagne ni d'une augmentation de la  $mVO_2$  ni de la taille de l'infarctus. Ces résultats sont finalement assez cohérents avec l'expérience clinique.

En effet, si les travaux expérimentaux montrent des effets bénéfiques, notamment du concept de "*door to unloading*", les données cliniques restent à ce jour peu nombreuses pour pouvoir en recommander l'usage. Les études cliniques comparant l'Impella au BCPIA ne montrent pas de différence en termes de survie<sup>92, 148</sup>, mais sont aussi probablement sous dimensionnées pour pouvoir montrer une différence<sup>146</sup>. Par ailleurs, il n'existe à ce jour aucune données cliniques venant étayer le concept du "*door to unloading*". Un essai est en cours et ses résultats sont donc fortement attendus, car bouleverseraient totalement nos stratégies actuelles de prise en charge de l'infarctus du myocarde.

L'ECMO, en assurant un support biventriculaire à haut débit, permettant d'assurer une oxygénation et une modulation thermique, améliore la perfusion tissulaire et évite vraisemblablement le développement de défaillances d'organes, ou permet leur récupération. Au niveau cardiaque, elle diminue certes sa précharge et améliore sa perfusion coronaire, mais augmente également la postcharge du ventricule gauche<sup>87, 115, 119, 123, 128</sup>. Notre travail a cependant montré, qu'en conservant une éjection ventriculaire, cette augmentation restait limitée, voire même était compensée. Son utilisation dans l'infarctus reste discutée et rapportée le plus souvent sous forme d'expériences monocentriques<sup>140, 149-151</sup>. Il n'existe

notamment aucun essai contrôlé, randomisé permettant de montrer que l'utilisation de ce dispositif améliore la survie, ni de le comparer à l'Impella. Les contraintes éthiques, médicales, logistiques, et financières sont autant d'obstacles à la réalisation de telles études.

Devant un tel manque de preuves cliniques et d'essais randomisés et contrôlés sur l'efficacité des dispositifs d'assistance circulatoire temporaire dans le choc cardiogénique et l'infarctus du myocarde, on peut s'interroger sur sa place: L'assistance circulatoire temporaire est-elle capable de réduire la mortalité dans l'infarctus du myocarde? S'agissant de l'état de choc, malgré le manque d'études cliniques puissantes, les expériences rapportées dans la littérature<sup>76, 139-141</sup> laissent penser que l'assistance, en permettant de restaurer efficacement la perfusion tissulaire, évite ou corrige les défaillances d'organes et améliore la survie. En revanche, les interrogations persistent concernant le délai d'implantation et le choix du dispositif.

La difficulté de répondre à ces questions réside en partie dans le *continuum* qui existe dans la gravité du choc cardiogénique, et la sélection des patients. Les critères de sélection des candidats à l'assistance sont aujourd'hui le plus souvent subjectifs, et basés sur l'expérience des équipes et la disponibilité des dispositifs<sup>146</sup>. L'assistance circulatoire s'adresse le plus souvent à des patients en choc cardiogénique réfractaire<sup>10, 152</sup>, mais dans certains cas la gravité est telle qu'aucun dispositif n'est en mesure de modifier leur évolution. Dans l'étude IMPRESS<sup>92, 153</sup> par exemple, 46% des patients sont décédés de lésions cérébrales, sur lesquelles aucun dispositif d'assistance n'était en mesure d'influer. Par ailleurs, dans le même essai, l'assistance était implantée pour tous les patients en choc post-infarctus. Certains d'entre eux n'étaient vraisemblablement pas en choc réfractaire et 50 à 60% d'entre eux auraient survécus sans assistance<sup>10</sup>. Cela soulève alors la question du délai d'implantation.

De nombreuses publications rapportent que l'assistance circulatoire donne de meilleurs résultats si elle est implantée précocément, avant l'installation des dysfonctions d'organes<sup>74, 76, 154-156</sup>. Implantée lorsque les dysfonctions d'organes sont installées, l'assistance ne pourra en effet pas corriger la situation et éviter le décès<sup>157, 158</sup>. Certains préconisent alors une implantation précoce, avant même

l'installation du choc<sup>76, 109, 156, 159</sup>. Cette attitude doit pouvoir se justifier par un bénéfice certain de l'assistance, mais aussi sur un faible risque lié à la technique. A ce jour, les données concernant le bénéfice restent controversées, et les complications non négligeables, il convient donc de rester prudent face à ces concepts, aussi séduisants soient ils.

Outre les aspects médicaux (gravité du choc, défaillance uni/biventriculaire,...), le choix du dispositif d'assistance repose également sur de multiples facteurs: accès aux dispositifs, expertise et habitudes des équipes, coût des dispositifs, rapidité d'implantation... L'impella CP, par sa rapidité d'implantation par voie percutanée sous contrôle radiologique, semble adaptée à la cardiologie interventionnelle. Les débits générés restant modérés et la décharge partielle, comme le montre notre travail, elle procure probablement un support insuffisant à un stade avancé du choc cardiogénique. Aussi est elle actuellement positionnée précocément dans l'infarctus du myocarde, sans preuve clinique à ce jour. L'ECMO, en assurant un support biventriculaire et une oxygénation est probablement aujourd'hui la seule réponse adaptée au choc cardiogénique réfractaire. Mais ses complications et son invasivité forcent à la prudence quant à un positionnement précoce dans l'infarctus, compte tenu d'une incertitude quant au rapport bénéfice-risque.

Par cette absence de preuves dans la littérature, la question de la place de l'assistance circulatoire dans l'infarctus du myocarde compliqué de choc cardiogénique se pose aujourd'hui cruellement. Des essais randomisés sont nécessaires pour apporter des éléments de réponse à ces questions. L'essai DTU (*door to unloading*, NCT03000270 (Annexe 3)), dont l'étude de faisabilité est terminée, va se poursuivre et compare le "door to unloading" avec l'impella CP au "door to balloon" actuel. Cet essai permettra de valider ou non ce concept de décharge ventriculaire avant revascularisation dans l'infarctus sur une série clinique. Il s'agit donc d'un positionnement très précoce de l'assistance dans l'infarctus, sans notion de choc. L'étude ANCHOR (PHRC en annexe 4) qui débutera prochainement, comparera quant à elle, l'ECMO à un traitement médical optimisé dans l'infarctus compliqué de choc cardiogénique. Ces études apporteront

vraisemblablement des éléments de réponse quand à la place de l'assistance circulatoire dans l'infarctus du myocarde.

### Limites du modèle.

Notre modèle porcin d'infarctus du myocarde comprend des limites qu'il convient de relever. Tout d'abord, notre travail porte sur un nombre limité d'animaux, compte tenu de la mortalité liée à l'instabilité hémodynamique et au coût des expérimentations. Nous n'avons pas non plus réalisé un troisième groupe évaluant les effets d'une revascularisation première comme cela est aujourd'hui fait en clinique. Ce groupe "contrôle" aurait été intéressant pour confronter nos résultats aux travaux faisant la promotion du "*door to unloading*", mais pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment, la réalisation de ces manipulations s'est avérée difficile. En outre, l'objet de notre travail était de comparer deux dispositifs d'assistance dans une stratégie d'assistance précoce, avant reperfusion, et non de vérifier le concept du "*door to unloading*". La réalisation de ce groupe contrôle n'apparaissait alors pas nécessaire.

Il en est de même concernant l'état de choc compliquant l'infarctus du myocarde induit par occlusion coronaire. Tous les animaux ont présenté une grande instabilité hémodynamique, mais l'insuffisance circulatoire en résultant n'était pas nécessairement un état de choc profond. Toutefois, l'objet de notre travail étant d'étudier les effets de l'assistance précoce dans l'infarctus du myocarde, il s'agit là d'une limite relative. Cependant, dans notre modèle, tous les animaux ont conservé une éjection systolique, ce qui n'est pas le cas de certains modèles de choc cardiogénique. Il est vraisemblable que l'abolition de l'éjection systolique permette un meilleur fonctionnement de l'Impella et donc une décharge plus efficace. Ceci ne constitue pas une limite du modèle, car en pratique clinique l'éjection systolique est souvent conservée. La perte de l'éjection ventriculaire témoignant d'une atteinte profonde de la contractilité myocardique, il est peu probable que l'atteinte n'affecte pas le ventricule droit et par conséquent qu'une Impella puisse être utilisée. Ce point est toutefois intéressant à souligner car certains travaux rapportant une décharge efficace du ventricule gauche par l'impella CP, sont des modèles de choc cardiogénique à ventricule gauche anéjectant. Ceci peut expliquer alors les différences de performances de l'impella constatées avec notre modèle.

Il existe également des variations anatomiques entre les différentes espèces, notamment en ce qui concerne la collatéralité coronarienne et la fonctionnalité de certains shunts artério-veineux à l'état physiologique. La configuration anatomique de l'aorte ascendante (très courte) rend par ailleurs le positionnement de l'Impella CP difficile et ne permet peut être pas d'utiliser le dispositif avec d'excellentes performances. Nous avons en effet, été confrontés à des problèmes de succion des parois ventriculaires, limitant les débits d'assistance. Il s'agit là d'une limite de notre modèle, mais probablement également du dispositif.

De plus, comme dans la plupart des modèles animaux, notre modèle utilise des animaux jeunes et en bonne santé. S'agissant de coeurs sains, le potentiel adaptatif d'auto-régulation du flux coronaire, de la microcirculation et de la vasomotricité est donc probablement différent de celui d'un sujet plus âgé, athéromateux, présentant de nombreuses comorbidités et des traitements médicamenteux. De plus, la maladie coronarienne est le plus souvent d'évolution lente et progressive, engendrant des remaniements structurels et/ou électriques dans la cardiopathie ischémique chronique. Ces altérations physiologiques ne sont pas prises en considération dans notre modèle, et en constituent donc une limite.

Enfin, notre modèle est un modèle d'ischémie aigue, comparant les deux dispositifs sur une courte durée. Ceux ci pouvant assister les patients plusieurs jours, il est possible que certains effets ne puissent être mis en évidence sur notre modèle, mais le seraient après une durée prolongée d'assistance. Cela impliquerait de prolonger la phase d'assistance sur plusieurs jours et pose des problèmes évidents de coûts et de faisabilité. Il s'agit là d'une importante limite de notre modèle quant aux effets à moyen terme des dispositifs d'assistance sur le ventricule, mais l'objet de notre travail était d'évaluer leurs répercussions sur le ventricule et la taille de l'infarctus. Les hypothèses concernant les mécanismes bénéfiques de la décharge ventriculaire sur la taille de l'infarctus intervenant à la phase précoce, avant la reperfusion, il ne s'agit donc pas là d'une limite pour notre étude. Ces limites doivent être gardées à l'esprit et invitent à la prudence quant aux conclusions et à leur extrapolation chez l'Homme.

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Malgré des progrès importants dans la prise en charge du syndrome coronarien, la mortalité liée au choc cardiogénique le compliquant reste stable. La place de l'assistance circulatoire dans l'infarctus du myocarde reste à ce jour discutée, et l'absence de preuves suffisantes ne permet ni d'en préciser l'indication exacte ni de guider le choix du dispositif à utiliser. Notre travail a consisté à comparer les effets hémodynamiques et leurs conséquences sur la taille de l'infarctus, de deux dispositifs d'assistance circulatoire, l'Impella et l'ECMO, sur un modèle animal d'infarctus du myocarde.

Les différents travaux montrant qu'une décharge précoce du ventricule gauche avant la reperfusion coronaire, permettait de réduire significativement la taille de l'infarctus (comparativement avec une reperfusion première), nous laissaient penser que l'ECMO en augmentant la post charge du VG augmenterait la taille de l'infarctus. Ainsi, l'Impella serait apparue comme le dispositif d'assistance temporaire à privilégier dans l'infarctus du myocarde. Cependant, notre travail a montré que bien que l'Impella permette de décharger plus efficacement le ventricule gauche que l'ECMO au démarrage de l'assistance, cette différence n'est que temporaire, et la décharge ventriculaire partielle, sans impact sur la taille de l'infarctus entre les deux groupes. Ces constatations vont donc à l'encontre des hypothèses formulées initialement.

Dans nos travaux, l'Impella CP n'a pas permis d'assurer une décharge totale du ventricule gauche, et donc de réduire significativement la  $mVO_2$ . Il s'agit là possiblement d'une limite de notre modèle, mais aussi du dispositif, qui ne peut selon nous assurer une telle décharge.

Notre recherche a également mis en évidence que l'ECMO veino-artérielle n'augmentait pas significativement la  $mVO_2$  comme nous aurions pu le supposer, mais s'accompagnait d'un ralentissement de la fréquence cardiaque, réduisant alors le travail myocardique et améliorant la perfusion myocardique en diastole. La réduction de précharge qu'elle produit a pour effet de réduire les pressions et le débit pulmonaires. Toutefois, dans nos travaux, on observe en fin d'expérimentations, une élévation des pressions et volumes télésystoliques, laissant présager un engorgement progressif des cavités gauches. Le maintien d'une éjection ventriculaire semble permettre de compenser la surcharge volumique, dans la durée de notre expérimentation (210 minutes). Par ailleurs, la chute du débit pulmonaire liée à l'ECMO n'est sans doute pas sans conséquence clinique sur une assistance prolongée plusieurs jours, et constitue également vraisemblablement une des limites de cette technique.

Guider le choix du dispositif au regard de ses effets sur la mécanique ventriculaire et à la lumière de mécanismes physiopathologiques, serait très satisfaisant. Il convient toutefois de rester vigilant quant à l'extrapolation chez l'Homme de travaux réalisés sur l'animal, dans des conditions parfois très éloignées de la pratique clinique. Si la décharge totale du ventricule gauche permet de diminuer la  $mVO_2$  et possiblement la taille de l'infarctus en consitution, nos travaux montrent qu'il n'est pas certain que l'Impella CP soit à même d'assurer cette décharge. A contrario, le maintien d'une éjection ventriculaire permet vraisemblablement d'éviter les complications hémodynamiques liées à l'ECMO.

La question du choix de l'assistance circulatoire à utiliser dans l'infarctus du myocarde reste donc entière, et des études complémentaires seront nécessaires pour y apporter des éléments de réponse. Les résultats de l'essai DTU (*door to unloading*, NCT03000270 (Annexe 3)) qui seront prochainement rapportés seront intéressants à analyser. Nos travaux tendent à penser que les conclusions de cet essai ne seront sans doute pas aussi tranchées que le sont celles de certaines publications récentes sur le sujet<sup>21, 51, 129</sup>.

L'impella CP peut elle décharger efficacement le coeur? La contraction ventriculaire empêche-t-elle un fonctionnement optimal de l'Impella ? Une ECMO pulsée permettrait elle de limiter le débit d'assistance et ses conséquences tout en

assurant une perfusion tissulaire adéquate? Peut on asservir en continu le débit d'ECMO aux besoins du patients? ... Autant de questions auxquelles des réponses nous permettront de préciser plus clairement la place de l'assistance dans l'infarctus et le choc cardiogénique.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS and Gurm HS. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med.* 369:901-9.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D and Turner MB. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 127:e6-e245.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D and Turner MB. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 125:188-97.
4. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS and Investigators N. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA.* 2005;294:448-54.
5. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer JC, Erne P, Urban P and Investigators APR. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med.* 2008;149:618-26.
6. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation.* 2003;107:2998-3002.

7. Kapur NK and Zisa DC. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) fails to solve the haemodynamic support equation in cardiogenic shock. *EuroIntervention*. 11:1337-9.
8. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J, Jr., Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG and Henriques JP. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J*. 2009;30:459-68.
9. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I and de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2015;36:1223-30.
10. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K and Investigators I-SIT. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-96.
11. Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, Haerting J, Pietzner D, Seyfarth M, Thiele H, Werdan K, Zeymer U and Prondzinsky R. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD007398.
12. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K and Schuler G. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 382:1638-45.
13. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S and Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting

without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.

14. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Ting HH, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Brindis RG, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Diercks DB, Fang JC, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ and Zhao DX. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1235-1250.

15. Beurtheret S, Mastroianni C, Pozzi M, D'Alessandro C, Luyt CE, Combes A, Pavie A and Leprince P. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: single-centre experience with 1-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:691-5.

16. Roger D, Dudouit JM, Resiere D, Mehdaoui H, Courcier D, Villain L, Leonard C, Roques F and Lebreton G. [Interhospital transfer of ECMO-assisted patients in Martinique]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32:307-14.

17. Gariboldi V, Grisoli D, Tarmiz A, Jaussaud N, Chalvignac V, Kerbaul F and Collart F. Mobile extracorporeal membrane oxygenation unit expands cardiac assist surgical programs. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1548-52.

18. de Waha S, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Wiedau A, Lurz P, Schuler G and Thiele H. Long-term prognosis after extracorporeal life support in refractory cardiogenic shock: results from a real-world cohort. *EuroIntervention*. 11:1363-71.

19. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D and Uriel N. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol*. 66:2663-74.

20. Koeckert MS, Jorde UP, Naka Y, Moses JW and Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Card Surg.* 26:666-8.

21. Kapur NK, Qiao X, Paruchuri V, Morine KJ, Syed W, Dow S, Shah N, Pandian N and Karas RH. Mechanical Pre-Conditioning With Acute Circulatory Support Before Reperfusion Limits Infarct Size in Acute Myocardial Infarction. *JACC Heart Fail.* 2015;3:873-82.

22. O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, Rihal C, Naidu SS, Civitello AB, Dixon SR, Massaro JM, Maini B and Ohman EM. The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol.* 27:1-11.

23. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, Kern M, Garratt KN, Goldstein JA, Dimas V and Tu T. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care (Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention). *J Card Fail.* 21:499-518.

24. Wei X, Li T, Hagen B, Zhang P, Sanchez PG, Williams K, Li S, Bianchi G, Son HS, Wu C, DeFilippi C, Xu K, Lederer WJ, Wu ZJ and Griffith BP. Short-term mechanical unloading with left ventricular assist devices after acute myocardial infarction conserves calcium cycling and improves heart function. *JACC Cardiovasc Interv.* 6:406-15.

25. Kapur NK, Paruchuri V, Urbano-Morales JA, Mackey EE, Daly GH, Qiao X, Pandian N, Perides G and Karas RH. Mechanically unloading the left ventricle before coronary reperfusion reduces left ventricular wall stress and myocardial infarct size. *Circulation.* 128:328-36.

26. Kapur NK, Qiao X, Paruchuri V, Morine KJ, Syed W, Dow S, Shah N, Pandian N and Karas RH. Mechanical Pre-Conditioning With Acute Circulatory

Support Before Reperfusion Limits Infarct Size in Acute Myocardial Infarction. *JACC Heart Fail.* 3:873-82.

27. Meyns B, Stolinski J, Leunens V, Verbeken E and Flameng W. Left ventricular support by catheter-mounted axial flow pump reduces infarct size. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1087-95.

28. Azevedo CF, Amado LC, Kraitchman DL, Gerber BL, Edvardsen T, Osman NF, Rochitte CE, Wu KC and Lima JA. The effect of intra-aortic balloon counterpulsation on left ventricular functional recovery early after acute myocardial infarction: a randomized experimental magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J.* 2005;26:1235-41.

29. Nanas JN, Nanas SN, Kontoyannis DA, Moussoutzani KS, Hatzigeorgiou JP, Heras PB, Makaritsis KP, Agapitos EB and Mouloupoulos SD. Myocardial salvage by the use of reperfusion and intraaortic balloon pump: experimental study. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:629-34.

30. Chassot P. Physiopathologie cardiovasculaire. *Précis d'anesthésie cardiaque.* 2015.

31. Doucette JW, Goto M, Flynn AE, Austin RE, Jr., Hussein WK and Hoffman JI. Effects of cardiac contraction and cavity pressure on myocardial blood flow. *Am J Physiol.* 1993;265:H1342-52.

32. Mouren S, Thiry, D., Teugels, K. Régulation du débit sanguin coronaire. *Médecine Thérapeutique.* 1997;3:643-649.

33. Mouren S, Souktani R, Beaussier M, Abdenour L, Arthaud M, Duvelleroy M and Vicaut E. Mechanisms of coronary vasoconstriction induced by high arterial oxygen tension. *Am J Physiol.* 1997;272:H67-75.

34. O'Rourke MF, Yaginuma T and Avolio AP. Physiological and pathophysiological implications of ventricular/vascular coupling. *Ann Biomed Eng.* 1984;12:119-34.

35. Hoffman JI and Spaan JA. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev.* 1990;70:331-90.
36. Priebe HJ. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth.* 2004;93:9-20.
37. Uriel N, Sayer G, Annamalai S, Kapur NK and Burkhoff D. Mechanical Unloading in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:569-580.
38. Merx MW, Flogel U, Stumpe T, Godecke A, Decking UK and Schrader J. Myoglobin facilitates oxygen diffusion. *FASEB J.* 2001;15:1077-9.
39. Cohen MV. Myocardial ischemia is not a prerequisite for the stimulation of coronary collateral development. *Am Heart J.* 1993;126:847-55.
40. Benhabbouche S, Crola da Silva C, Abrial M and Ferrera R. [The basis of ischemia-reperfusion and myocardial protection]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30 Suppl 1:S2-16.
41. Meier P, Zbinden R, Togni M, Wenaweser P, Windecker S, Meier B and Seiler C. Coronary collateral function long after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:15-20.
42. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010;362:228-38.
43. Frassdorf J, De Hert S and Schlack W. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Br J Anaesth.* 2009;103:89-98.
44. Yellon DM and Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007;357:1121-35.
45. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li RK, Dhillon B and Yau TM. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105:2332-6.

46. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation*. 1989;80:1049-62.
47. Kloner RA, Ganote CE and Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974;54:1496-508.
48. Braunwald E and Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146-9.
49. Zaugg M, Schaub MC and Foex P. Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting. *Br J Anaesth*. 2004;93:21-33.
50. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA and Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol*. 1960;70:68-78.
51. Ishikawa K and Meyns B. Acute Mechanical LV Unloading in Ischemia Reperfusion Injury: Be Prepared. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:515-517.
52. Fuchs F and Wang YP. Sarcomere length versus interfilament spacing as determinants of cardiac myofilament Ca<sup>2+</sup> sensitivity and Ca<sup>2+</sup> binding. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28:1375-83.
53. Irving TC, Konhilas J, Perry D, Fischetti R and de Tombe PP. Myofilament lattice spacing as a function of sarcomere length in isolated rat myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279:H2568-73.
54. Sutko JL, Publicover NG and Moss RL. Titin: an elastic link between length and active force production in myocardium. *Circulation*. 2001;104:1585-7.
55. Cingolani HE, Perez NG, Cingolani OH and Ennis IL. The Anrep effect: 100 years later. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304:H175-82.
56. De Hert SG, Gillebert TC, Andries LJ and Brutsaert DL. Role of the endocardial endothelium in the regulation of myocardial function. Physiologic and pathophysiologic implications. *Anesthesiology*. 1993;79:1354-66.

57. Glower DD, Spratt JA, Snow ND, Kabas JS, Davis JW, Olsen CO, Tyson GS, Sabiston DC, Jr. and Rankin JS. Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. *Circulation*. 1985;71:994-1009.
58. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:507-15.
59. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:1557-64.
60. Feihl F and Broccard AF. Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part I: basic concepts. *Intensive Care Med*. 2009;35:45-54.
61. Burkhoff D and Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol*. 1986;250:R1021-7.
62. Suga H. Global cardiac function: mechano-energetico-informatics. *J Biomech*. 2003;36:713-20.
63. Robotham JL, Takata M, Berman M and Harasawa Y. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology*. 1991;74:172-83.
64. Morimont P, Lambermont B, Guiot J, Tchana Sato V, Clotuche C, Goffoy J and Defraigne JO. Ejection Fraction May Not Reflect Contractility: Example in Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Heart Failure. *ASAIO J*. 2018;64:e68-e71.
65. Katz AM. Influence of altered inotropy and lusitropy on ventricular pressure-volume loops. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:438-45.
66. Kemp M, Donovan J, Higham H and Hooper J. Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth*. 2004;93:63-73.

67. Shapiro BP, Chen HH, Burnett JC, Jr. and Redfield MM. Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:481-6.
68. Zucker IH and Cornish KG. The Bezold-Jarisch in the conscious dog. *Circ Res.* 1981;49:940-8.
69. Campagna JA and Carter C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. *Anesthesiology.* 2003;98:1250-60.
70. Crystal GJ and Salem MR. The Bainbridge and the "reverse" Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance. *Anesth Analg.* 2012;114:520-32.
71. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hulsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P and Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018.
72. Furer A, Wessler J and Burkhoff D. Hemodynamics of Cardiogenic Shock. *Interv Cardiol Clin.* 2017;6:359-371.
73. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T and Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med.* 2000;108:374-80.
74. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, Hajjar LA, Lassus J, Lebreton G, Montalescot G, Park JJ, Price S, Sionis A, Yannopoulos D, Harjola VP, Levy B and Thiele H. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med.* 2018.
75. Werdan K, Gielen S, Ebel H and Hochman JS. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2014;35:156-67.

76. Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, Dixon SR, Moses JW, Maini BS, Khandelwal AK, Ohman EM and O'Neill WW. Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock. *Am J Cardiol.* 2017;119:845-851.

77. O'Neill WW, Grines C, Schreiber T, Moses J, Maini B, Dixon SR and Ohman EM. Analysis of outcomes for 15,259 US patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) supported with the Impella device. *Am Heart J.* 2018;202:33-38.

78. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P and Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119-177.

79. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, Henriques JPS, Seyfarth M, Desch S, Eitel I, Poss J, Fuernau G and de Waha S. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2017;38:3523-3531.

80. Wong JK, Melvin AL, Joshi DJ, Lee CY, Archibald WJ, Angona RE, Tchantchaleishvili V, Massey HT, Hicks GL and Knight PA. Cannulation-Related Complications on Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Prevalence and Effect on Mortality. *Artif Organs.* 2017;41:827-834.

81. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, Esmailian F and Azarbal B. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:610-6.

82. Aziz F, Brehm CE, El-Banyosy A, Han DC, Atnip RG and Reed AB. Arterial complications in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation via femoral cannulation. *Ann Vasc Surg.* 2014;28:178-83.

83. Foley PJ, Morris RJ, Woo EY, Acker MA, Wang GJ, Fairman RM and Jackson BM. Limb ischemia during femoral cannulation for cardiopulmonary support. *J Vasc Surg.* 2010;52:850-3.

84. Lamb KM and Hirose H. Vascular Complications in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Clin.* 2017;33:813-824.

85. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, Kern M, Garratt KN, Goldstein JA, Dimas V, Tu T, Society for Cardiovascular A, Interventions, Heart Failure Society of A, Society for Thoracic S, American Heart A and American College of C. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care (Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention). *J Card Fail.* 2015;21:499-518.

86. Abrams D, Combes A and Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2769-78.

87. Fuhrman BP, Hernan LJ, Rotta AT, Heard CM and Rosenkranz ER. Pathophysiology of cardiac extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs.* 1999;23:966-9.

88. Brechot N, Demondion P, Santi F, Lebreton G, Pham T, Dalakidis A, Gambotti L, Luyt CE, Schmidt M, Hekimian G, Cluzel P, Chastre J, Leprince P and Combes A. Intra-aortic balloon pump protects against hydrostatic pulmonary oedema during peripheral venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7:62-69.

89. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, Morris LD, Kormos RL, Bhama J, Kapur NK, Bansal A, Garcia J, Baker JN, Silvestry S, Holman WL, Douglas PS and O'Neill W. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: The prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1549-60.
90. O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, Rihal C, Naidu SS, Civitello AB, Dixon SR, Massaro JM, Maini B and Ohman EM. The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol*. 2014;27:1-11.
91. Lauten A, Engstrom AE, Jung C, Empen K, Erne P, Cook S, Windecker S, Bergmann MW, Klingenberg R, Luscher TF, Haude M, Rulands D, Butter C, Ullman B, Hellgren L, Modena MG, Pedrazzini G, Henriques JP, Figulla HR and Ferrari M. Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry. *Circ Heart Fail*. 2013;6:23-30.
92. Ouweneel DM, Eriksen E, Seyfarth M and Henriques JP. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump for Treating Cardiogenic Shock: Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:358-360.
93. Kar B, Basra SS, Shah NR and Loyalka P. Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. *Circulation*. 2012;125:1809-17.
94. Miller PE, Solomon MA and McAreavey D. Advanced Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45:1922-1929.
95. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Bohm M, Lopaschuk G and Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet*. 2014;383:1933-43.
96. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, Belle L, Ritz B, Kirkorian G, Angioi M, Sans P, Charbonnier B, Eltchaninoff H,

Gueret P, Khalife K, Asseman P, Puel J, Goldstein P, Cambou JP, Simon T and Investigators F-M. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation*. 2008;118:268-76.

97. De Luca G, Cassetti E and Marino P. Percutaneous coronary intervention-related time delay, patient's risk profile, and survival benefits of primary angioplasty vs lytic therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2009;27:712-9.

98. Yip HK, Chen MC, Chang HW, Hang CL, Hsieh YK, Fang CY and Wu CJ. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest*. 2002;122:1322-32.

99. Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Chen MC, Hang CL, Fang CY, Hsieh YK, Yang CH, Yeh KH and Fu M. Comparison of impact of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty and primary stenting on short-term mortality in patients with cardiogenic shock and evaluation of prognostic determinants. *Am J Cardiol*. 2001;87:1184-8; A4.

100. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG and Investigators T-AT. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:2705-18.

101. Keeley EC, Boura JA and Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.

102. Ho YC, Tsai TH, Sung PH, Chen YL, Chung SY, Yang CH, Chen SM, Chen CJ, Fang HY, Wu CJ and Yip HK. Minimizing door-to-balloon time is not the most critical factor in improving clinical outcome of ST-elevation myocardial

infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med.* 2014;42:1788-96.

103. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW and American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127:e362-425.

104. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS and Gurm HS. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med.* 2013;369:901-9.

105. Bulluck H, Yellon DM and Hausenloy DJ. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities. *Heart.* 2016;102:341-8.

106. Smalling RW, Cassidy DB, Barrett R, Lachterman B, Felli P and Amirian J. Improved regional myocardial blood flow, left ventricular unloading, and infarct salvage using an axial-flow, transvalvular left ventricular assist device. A comparison with intra-aortic balloon counterpulsation and reperfusion alone in a canine infarction model. *Circulation.* 1992;85:1152-9.

107. Tamarelle S, Achour H, Amirian J, Felli P, Bick RJ, Poindexter B, Geng YJ, Barry WH and Smalling RW. Left ventricular unloading before reperfusion reduces endothelin-1 release and calcium overload in porcine myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:343-51.

108. Kapur NK, Paruchuri V, Urbano-Morales JA, Mackey EE, Daly GH, Qiao X, Pandian N, Perides G and Karas RH. Mechanically unloading the left

ventricle before coronary reperfusion reduces left ventricular wall stress and myocardial infarct size. *Circulation*. 2013;128:328-36.

109. Basir MB, Schreiber T, Dixon S, Alaswad K, Patel K, Almany S, Khandelwal A, Hanson I, George A, Ashbrook M, Blank N, Abdelsalam M, Sareen N, Timmis SBH and O'Neill Md WW. Feasibility of early mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The Detroit cardiogenic shock initiative. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91:454-461.

110. Saku K, Kakino T, Arimura T, Sakamoto T, Nishikawa T, Sakamoto K, Ikeda M, Kishi T, Ide T and Sunagawa K. Total Mechanical Unloading Minimizes Metabolic Demand of Left Ventricle and Dramatically Reduces Infarct Size in Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016;11:e0152911.

111. Saku K, Kakino T, Arimura T, Sunagawa G, Nishikawa T, Sakamoto T, Kishi T, Tsutsui H and Sunagawa K. Left Ventricular Mechanical Unloading by Total Support of Impella in Myocardial Infarction Reduces Infarct Size, Preserves Left Ventricular Function, and Prevents Subsequent Heart Failure in Dogs. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004397.

112. Weil BR, Konecny F, Suzuki G, Iyer V and Canty JM, Jr. Comparative Hemodynamic Effects of Contemporary Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in a Porcine Model of Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2292-2303.

113. Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, Itoda Y, Kitahori K, Motomura N, Morota T, Murakami A, Takamoto S, Kyo S and Ono M. Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2011;57:169-76.

114. Achour H, Boccalandro F, Felli P, Amirian J, Uthman M, Buja M and Smalling RW. Mechanical left ventricular unloading prior to reperfusion reduces infarct size in a canine infarction model. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64:182-92.

115. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D and Uriel N. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2663-2674.
116. Naito N, Nishimura T, Iizuka K, Fujii Y, Takewa Y, Umeki A, Ando M, Ono M and Tatsumi E. Novel Rotational Speed Modulation System Used With Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2017;104:1488-1495.
117. Ostadal P, Mlcek M, Kruger A, Hala P, Lacko S, Mates M, Vondrakova D, Svoboda T, Hrachovina M, Janotka M, Psotova H, Strunina S, Kittnar O and Neuzil P. Increasing venous arterial extracorporeal membrane oxygenation flow negatively affects left ventricular performance in a porcine model of cardiogenic shock. *J Transl Med*. 2015;13:266.
118. Ostadal P, Mlcek M, Gorhan H, Simundic I, Strunina S, Hrachovina M, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, Hala P, Mates M, Ostadal M, Leiter JC, Kittnar O and Neuzil P. Electrocardiogram-synchronized pulsatile extracorporeal life support preserves left ventricular function and coronary flow in a porcine model of cardiogenic shock. *PLoS One*. 2018;13:e0196321.
119. Donker DW, Brodie D, Henriques JPS and Broome M. Left Ventricular Unloading During Venous-Arterial ECMO: A Simulation Study. *ASAIO J*. 2018.
120. Shen I, Levy FH, Benak AM, Rothnie CL, O'Rourke PP, Duncan BW and Verrier ED. Left ventricular dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in a hypoxemic swine model. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:868-71.
121. Kimball TR, Daniels SR, Weiss RG, Meyer RA, Hannon DW, Ryckman FC, Tian J, Shukla R and Schwartz DC. Changes in cardiac function during extracorporeal membrane oxygenation for persistent pulmonary hypertension in the newborn infant. *J Pediatr*. 1991;118:431-6.
122. Martin GR and Short BL. Doppler echocardiographic evaluation of cardiac performance in infants on prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Cardiol*. 1988;62:929-34.

123. Schiller P, Vikholm P and Hellgren L. Experimental Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Induces Left Ventricular Dysfunction. *ASAIO J.* 2016;62:518-24.

124. Shen I, Levy FH, Vocelka CR, O'Rourke PP, Duncan BW, Thomas R and Verrier ED. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on left ventricular function of swine. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:862-7.

125. Sunagawa G, Saku K, Arimura T, Nishikawa T, Mannoji H, Kamada K, Abe K, Kishi T, Tsutsui H and Sunagawa K. Mechano-chronotropic Unloading During the Acute Phase of Myocardial Infarction Markedly Reduces Infarct Size via the Suppression of Myocardial Oxygen Consumption. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018.

126. Sagawa K, Maughan, L., Suga, H. and Sunagawa, K. Energetics of the Heart. *Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationships* New-York: Oxford University Press; 1988: 171-231.

127. Tanaka N, Nozawa T, Yasumura Y, Futaki S, Hiramori K and Suga H. Heart-rate-proportional oxygen consumption for constant cardiac work in dog heart. *Jpn J Physiol.* 1990;40:503-21.

128. Patel SM, Lipinski J, Al-Kindi SG, Patel T, Saric P, Li J, Nadeem F, Ladas T, Alaiti A, Phillips A, Medalion B, Deo S, Elgudin Y, Costa MA, Osman MN, Attizzani GF, Oliveira GH, Sareyyupoglu B and Bezerra HG. Simultaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Left Ventricular Decompression Therapy with Impella Is Associated with Improved Outcomes in Refractory Cardiogenic Shock. *ASAIO J.* 2018.

129. Esposito ML, Zhang Y, Qiao X, Reyelt L, Paruchuri V, Schnitzler GR, Morine KJ, Annamalai SK, Bogins C, Natov PS, Pedicini R, Breton C, Mullin A, Mackey EE, Patel A, Rowin E, Jaffe IZ, Karas RH and Kapur NK. Left Ventricular Unloading Before Reperfusion Promotes Functional Recovery After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:501-514.

130. Burzotta F, Trani C, Doshi SN, Townend J, van Geuns RJ, Hunziker P, Schieffer B, Karatolios K, Moller JE, Ribichini FL, Schafer A and Henriques JP. Impella ventricular support in clinical practice: Collaborative viewpoint from a European expert user group. *Int J Cardiol.* 2015;201:684-91.
131. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE and Hickey RF. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology.* 1997;87:1182-90.
132. Watanabe S, Fish K, Kovacic JC, Bikou O, Leonardson L, Nomoto K, Aguero J, Kapur NK, Hajjar RJ and Ishikawa K. Left Ventricular Unloading Using an Impella CP Improves Coronary Flow and Infarct Zone Perfusion in Ischemic Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2018;7.
133. Clerfond G, Biere L, Mateus V, Grall S, Willoteaux S, Prunier F and Furber A. End-systolic wall stress predicts post-discharge heart failure after acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108:310-20.
134. Kato J, Seo T, Ando H, Takagi H and Ito T. Coronary arterial perfusion during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:630-6.
135. Kinsella JP, Gerstmann DR and Rosenberg AA. The effect of extracorporeal membrane oxygenation on coronary perfusion and regional blood flow distribution. *Pediatr Res.* 1992;31:80-4.
136. Brehm C, Schubert S, Carney E, Ghodsizad A, Koerner M, McCoach R and El-Banayosy A. Left anterior descending coronary artery blood flow and left ventricular unloading during extracorporeal membrane oxygenation support in a swine model of acute cardiogenic shock. *Artif Organs.* 2015;39:171-6.
137. Jung C, Ferrari M, Gradinger R, Fritzenwanger M, Pfeifer R, Schlosser M, Poerner TC, Brehm BR and Figulla HR. Evaluation of the microcirculation during extracorporeal membrane-oxygenation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;40:311-4.

138. Jung C, Lauten A, Roediger C, Fritzenwanger M, Schumm J, Figulla HR and Ferrari M. In vivo evaluation of tissue microflow under combined therapy with extracorporeal life support and intra-aortic balloon counterpulsation. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37:833-5.
139. Mourad M, Gaudard P, De La Arena P, Eliet J, Zeroual N, Rouviere P, Roubille F, Albat B and Colson PH. Circulatory Support with Extracorporeal Membrane Oxygenation and/or Impella for Cardiogenic Shock During Myocardial Infarction. *ASAIO J*. 2017.
140. Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Brechot N, Schmidt M, Mastroianni C, Chastre J, Leprince P, Anselmi A and Combes A. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med*. 2016;42:370-8.
141. Overtchouk P, Pascal J, Lebreton G, Hulot JS, Luyt CE, Combes A, Kerneis M, Silvain J, Barthelemy O, Leprince P, Brechot N, Montalescot G and Collet JP. Outcome after revascularisation of acute myocardial infarction with cardiogenic shock on extracorporeal life support. *EuroIntervention*. 2018;13:e2160-e2168.
142. Swartz MF, Smith F, Byrum CJ and Alfieris GM. Transseptal catheter decompression of the left ventricle during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:185-7.
143. Kurihara C, Kawabori M, Sugiura T, Critsinelis AC, Wang S, Cohn WE, Civitello AB, Frazier OH and Morgan JA. Bridging to a Long-Term Ventricular Assist Device With Short-Term Mechanical Circulatory Support. *Artif Organs*. 2018;42:589-596.
144. Petroni T, Harrois A, Amour J, Lebreton G, Brechot N, Tanaka S, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J, Leprince P, Duranteau J and Combes A. Intra-aortic balloon pump effects on macrocirculation and microcirculation in cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation\*. *Crit Care Med*. 2014;42:2075-82.

145. Sauren LD, Reesink KD, Selder JL, Beghi C, van der Veen FH and Maessen JG. The acute effect of intra-aortic balloon counterpulsation during extracorporeal life support: an experimental study. *Artif Organs*. 2007;31:31-8.

146. Zeymer U and Thiele H. Mechanical Support for Cardiogenic Shock: Lost in Translation? *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:288-290.

147. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G and Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock Ilti. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638-45.

148. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LS, van Domburg RT and Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2102-8.

149. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S, Yang CH, Chen SM, Hang CL, Hsieh YK, Chen CJ, Wu CJ and Yip HK. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2010;38:1810-7.

150. Pabst D, Foy AJ, Peterson B, Soleimani B and Brehm CE. Predicting Survival in Patients Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation After Myocardial Infarction. *Crit Care Med*. 2018;46:e359-e363.

151. van den Brink FS, Magan AD, Noordzij PG, Zivelonghi C, Agostoni P, Eefting FD, Ten Berg JM, Suttorp MJ, Rensing BR, van Kuijk JP, Klein P, Scholten E and van der Heyden JAS. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in addition to primary PCI in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Neth Heart J*. 2018;26:76-84.

152. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W and Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.

153. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol BA, Tijssen JG and Henriques JP. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:278-287.

154. Alaswad K, Basir MB, Khandelwal A, Schreiber T, Lombardi W and O'Neill W. The Role of Mechanical Circulatory Support During Percutaneous Coronary Intervention in Patients Without Severely Depressed Left Ventricular Function. *Am J Cardiol*. 2018;121:703-708.

155. Mandawat A and Rao SV. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiogenic Shock. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10.

156. Zhu GJ, Sun LN, Li XH, Wang NF, Wu HH, Yuan CX, Li QQ, Xu P, Ren YQ and Mao BG. Myocardial protection of early extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support for acute myocardial infarction with cardiogenic shock in pigs. *Heart Vessels*. 2015;30:669-74.

157. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Leger P, Pavie A and Chastre J. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:1404-11.

158. Delmas C, Conil JM, Sztajnic S, Georges B, Biendel C, Dambrin C, Galinier M, Minville V, Fourcade O, Silva S and Marcheix B. Early Prediction of 3-

month Survival of Patients in Refractory Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest on Extracorporeal Life Support. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21:138-145.

159. Huang CC, Hsu JC, Wu YW, Ke SR, Huang JH, Chiu KM and Liao PC. Implementation of extracorporeal membrane oxygenation before primary percutaneous coronary intervention may improve the survival of patients with ST-segment elevation myocardial infarction and refractory cardiogenic shock. *Int J Cardiol.* 2018;269:45-50.

## **ANNEXES**

# ANNEXES

## Annexe1: Boucles Pression-Volume.

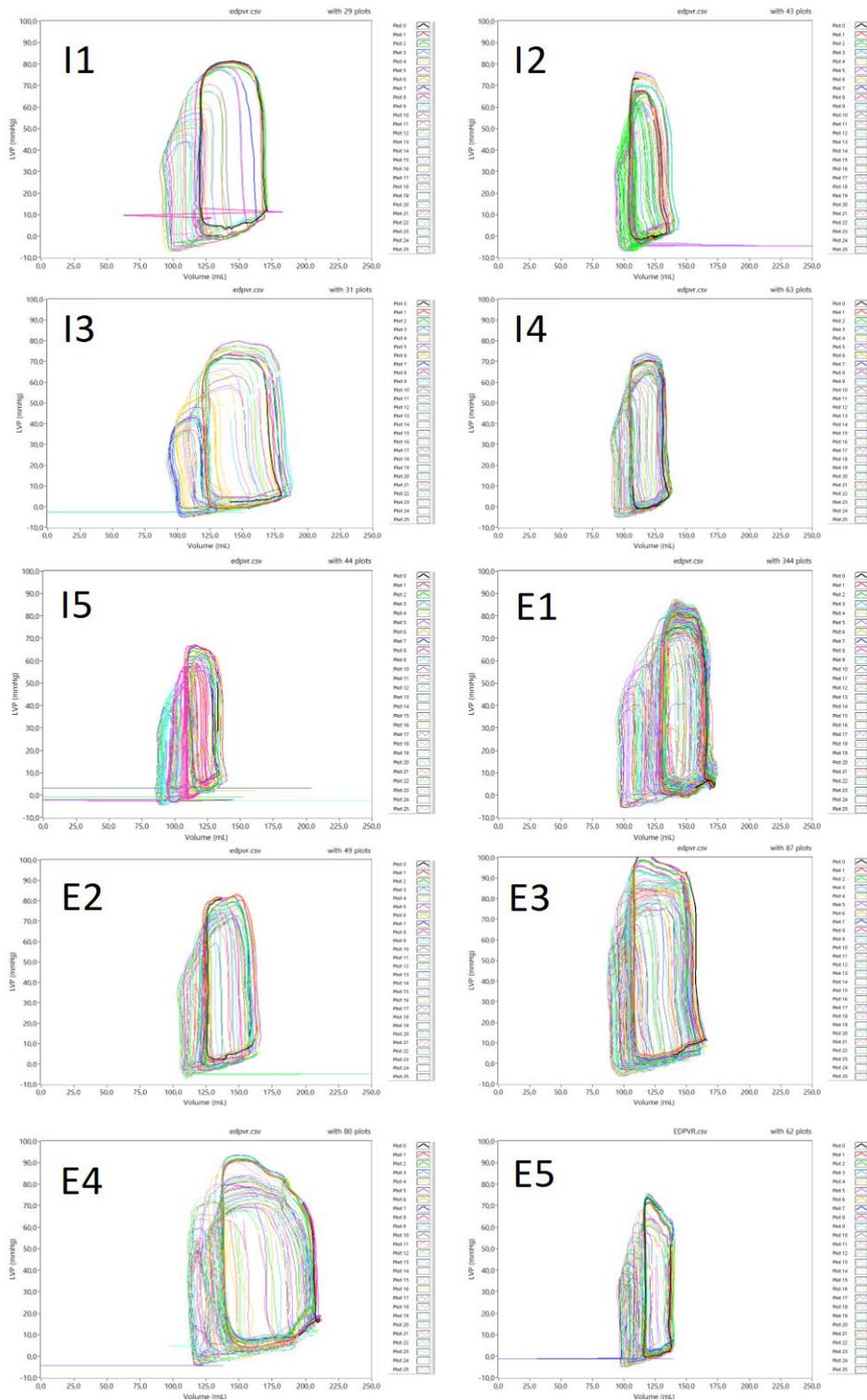


Figure 49: Courbes individuelles de relation Pression-Volume, réalisées en début de procédures pour évaluer la contractilité et la compliance des coeurs et calibrer la sonde d'impédance. E1,2,3,4 & 5: animaux du groupe ECMO. I 1,2,3,4 & 5: animaux du groupe Impella

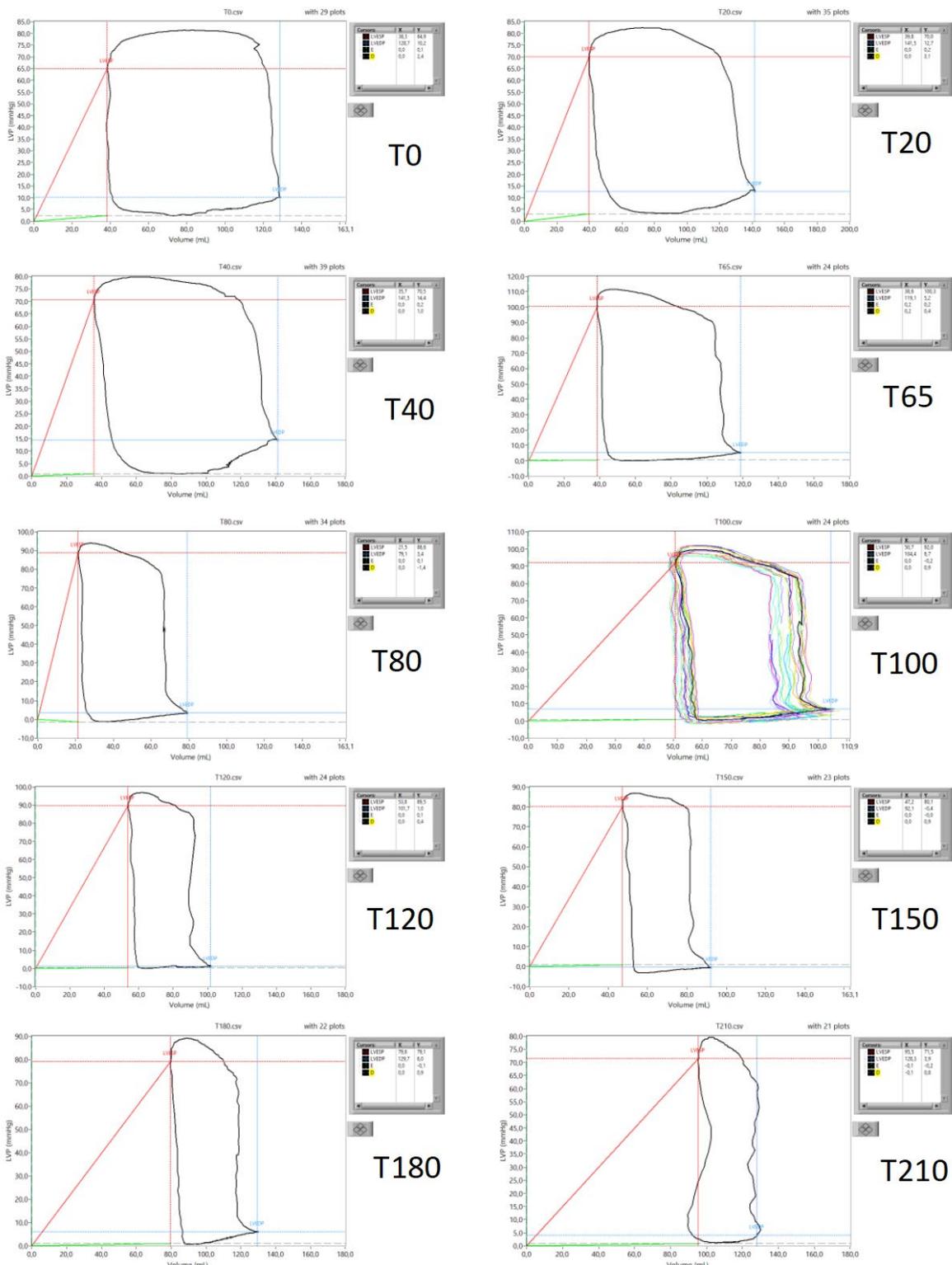


Figure 50: Boucles Pression-Volume de l'animal E1 (1er du groupe ECMO).

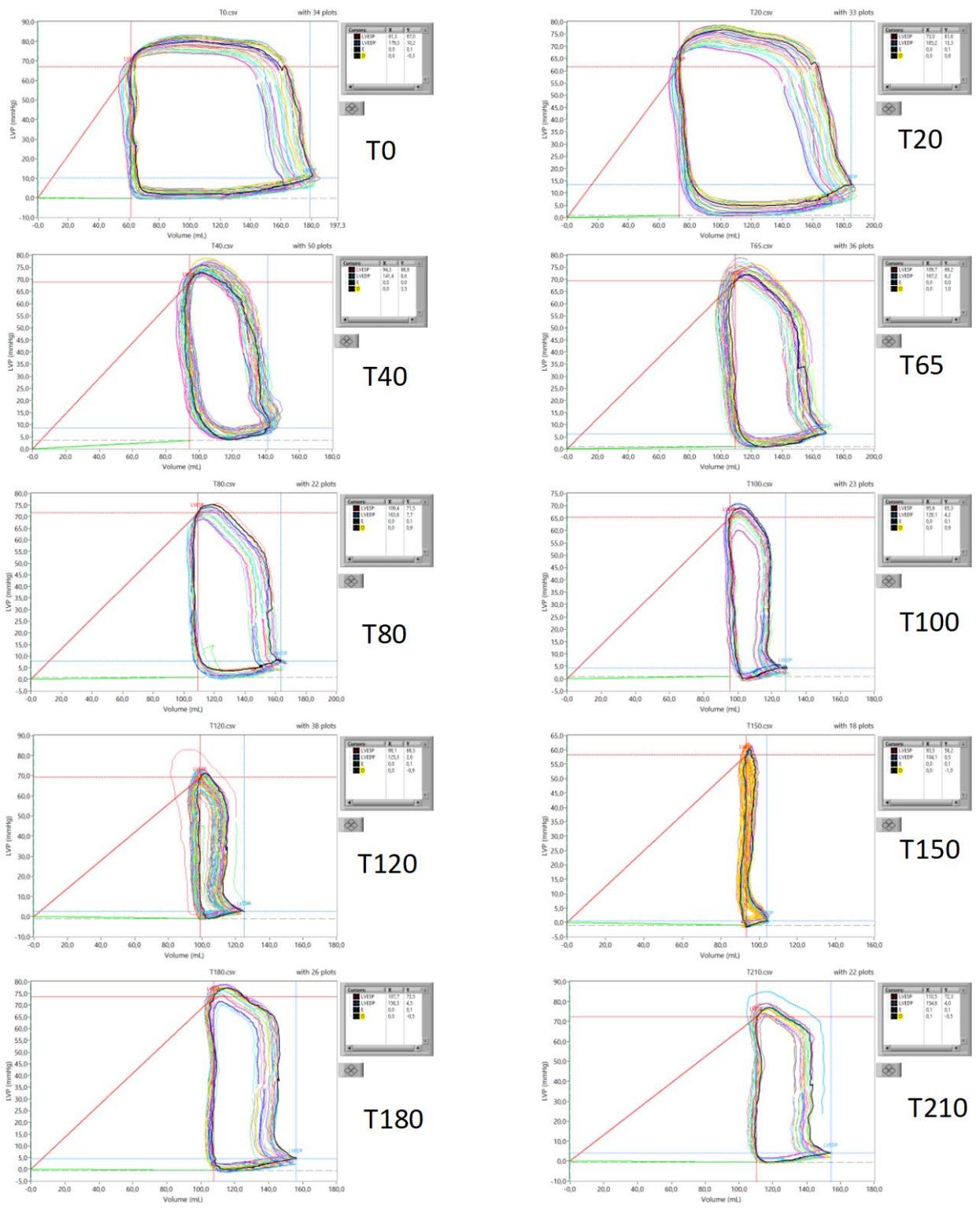


Figure 51: Boucles Pression-Volume de l'animal E2 (2ème du groupe ECMO).

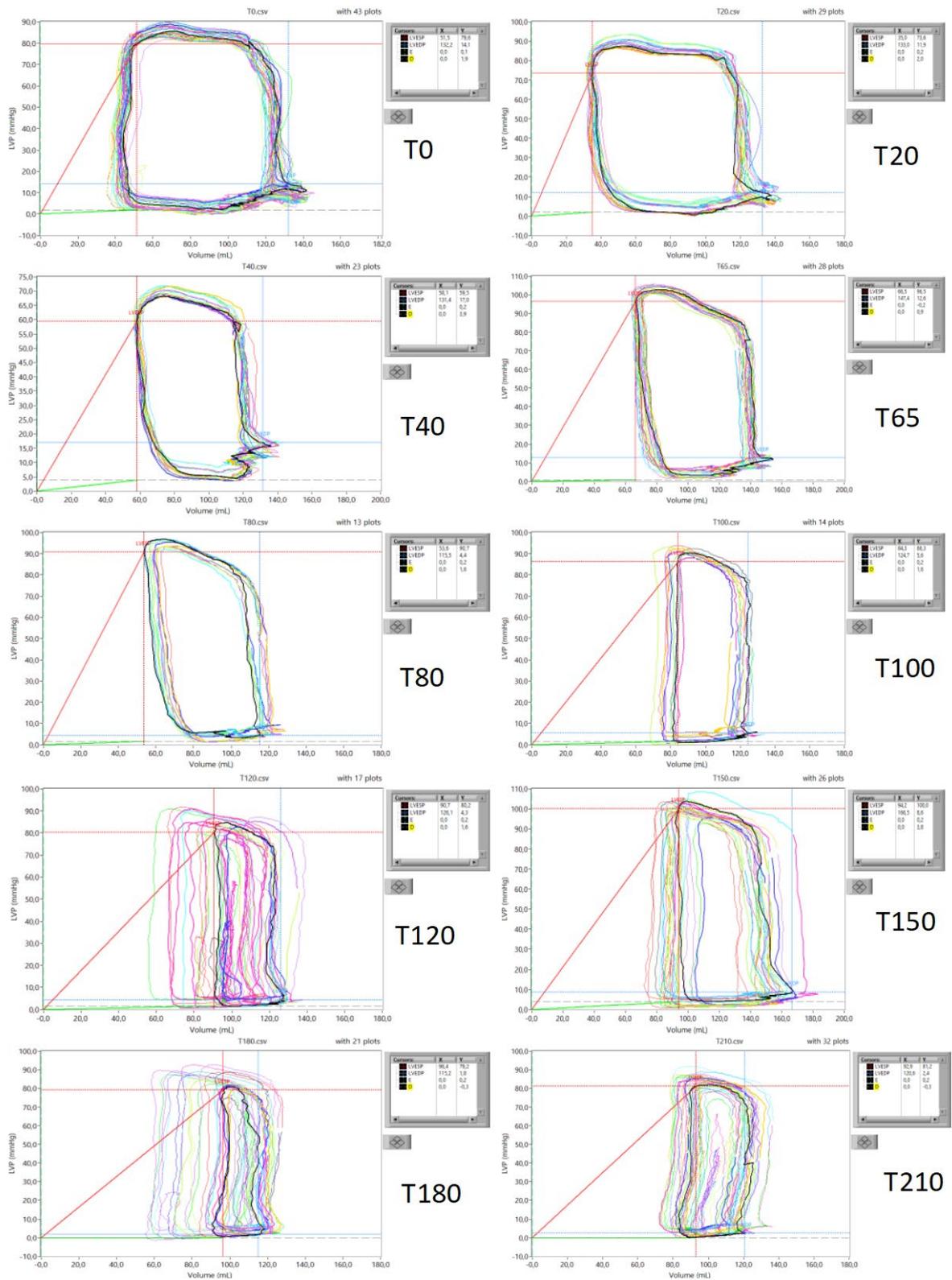


Figure 52: Boucles Pression-Volume de l'animal E3 (3ème du groupe ECMO).

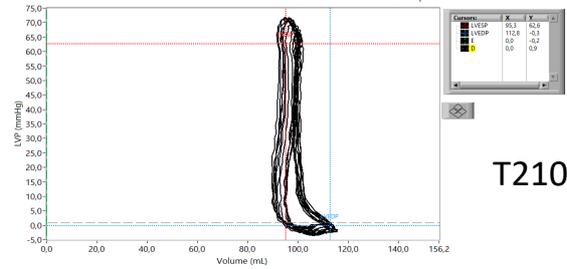
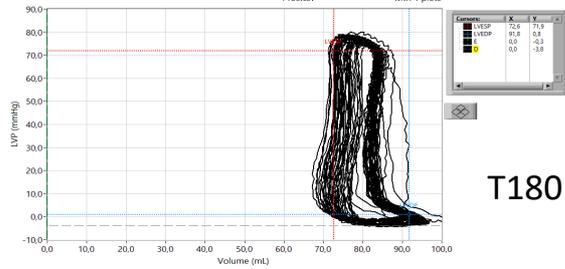
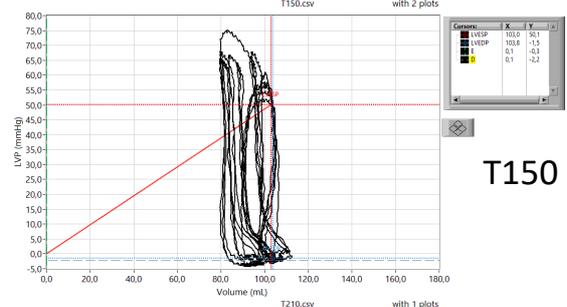
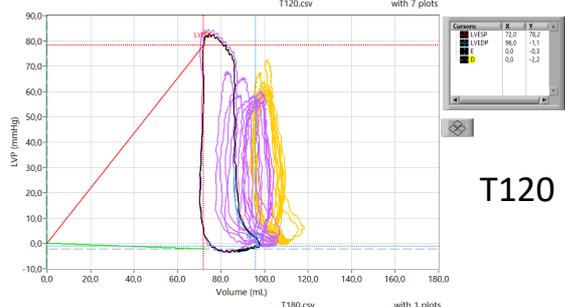
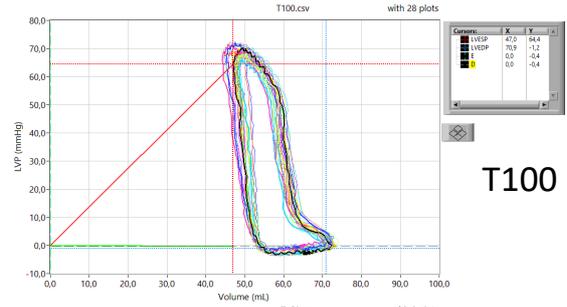
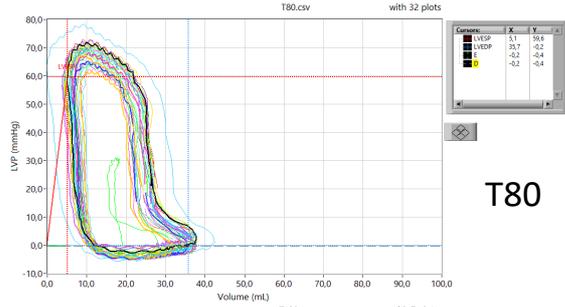
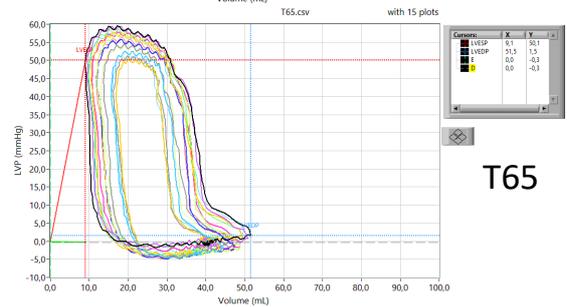
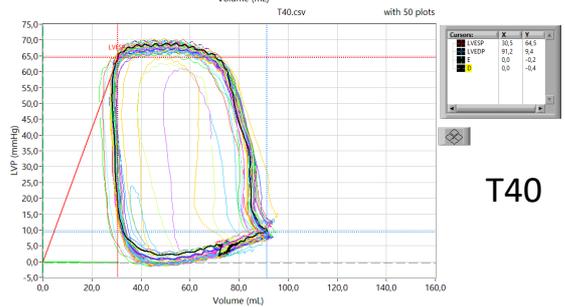
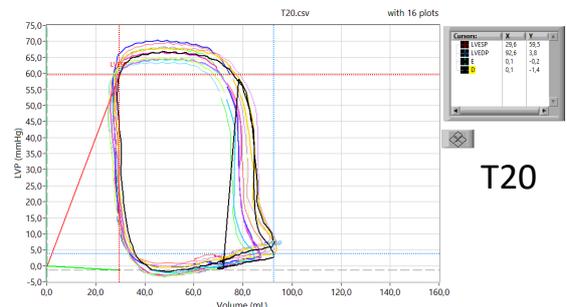
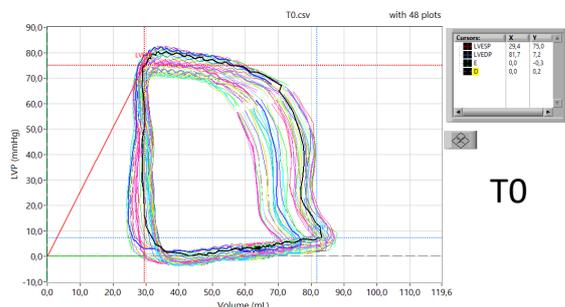


Figure 53: Boucles Pression-Volume de l'animal E4 (4ème du groupe ECMO).

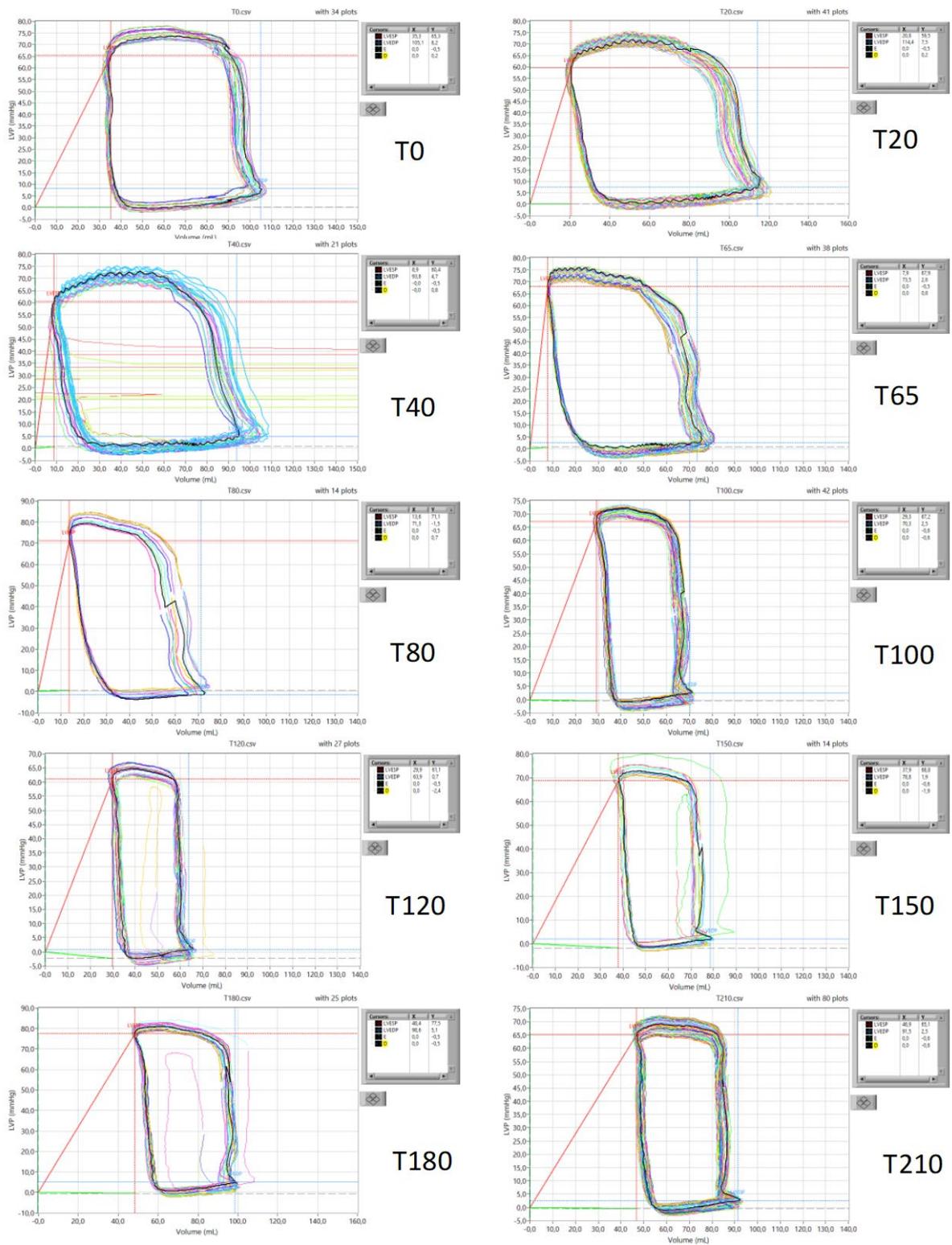


Figure 54: Boucles Pression-Volume de l'animal E5 (5ème du groupe ECMO).

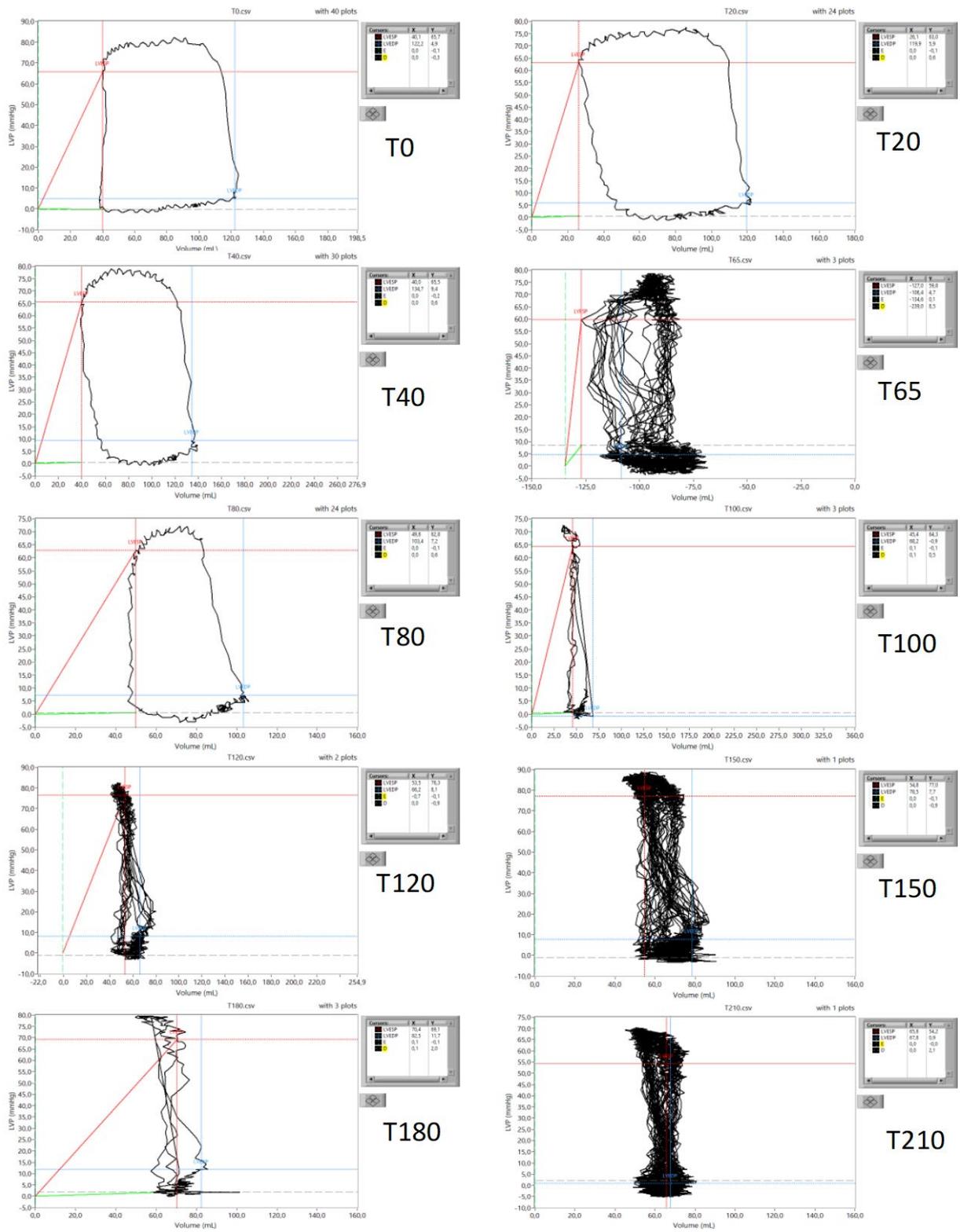


Figure 55: Boucles Pression-Volume de l'animal I1 (1er du groupe Impella).

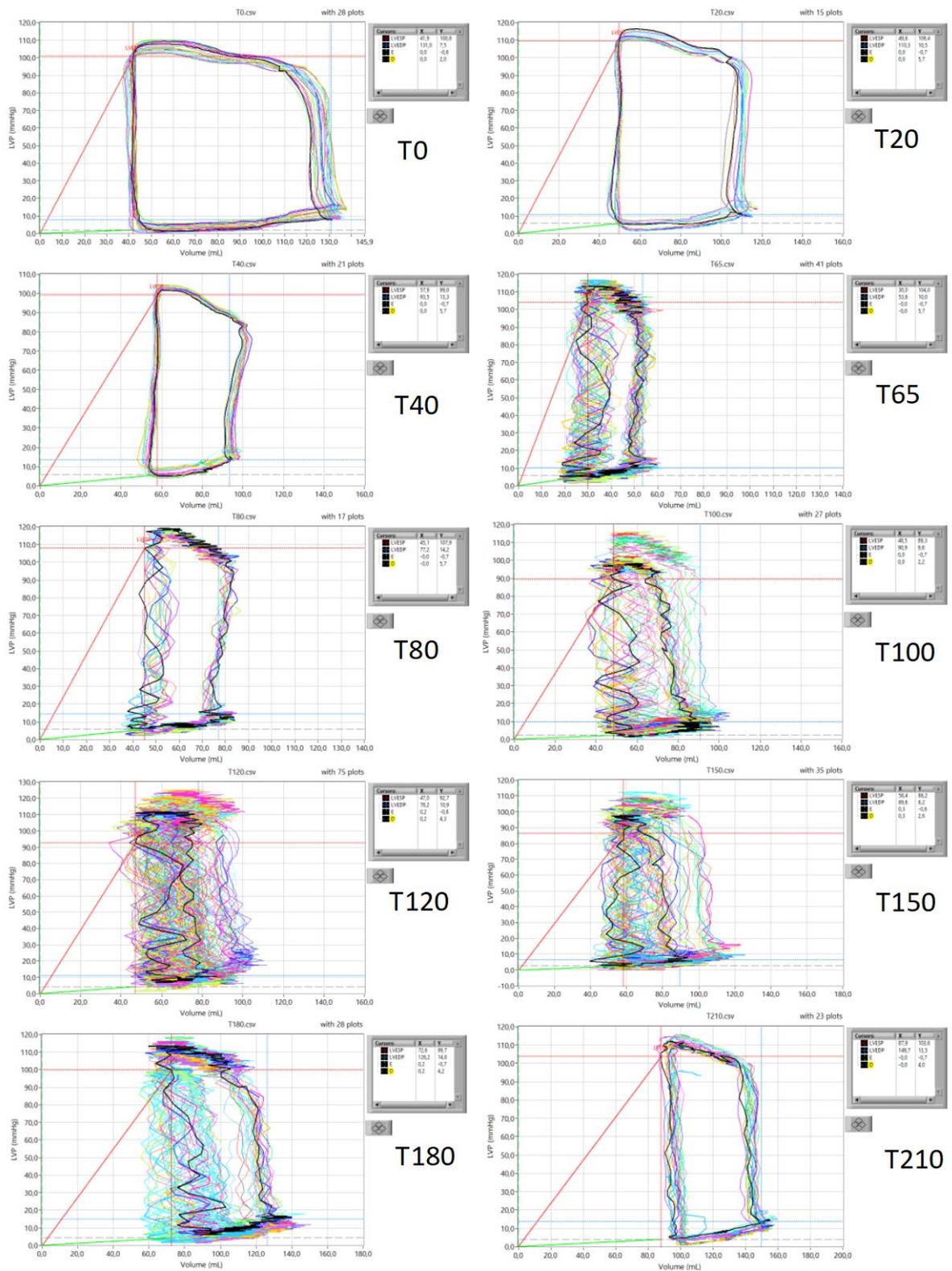
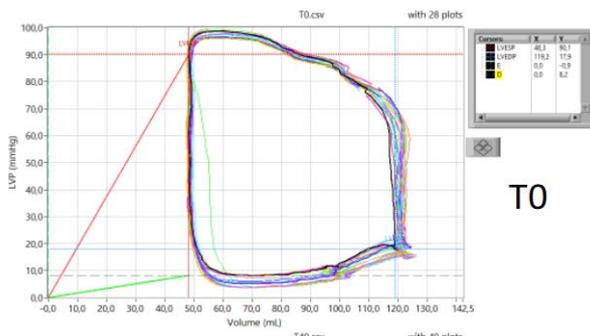
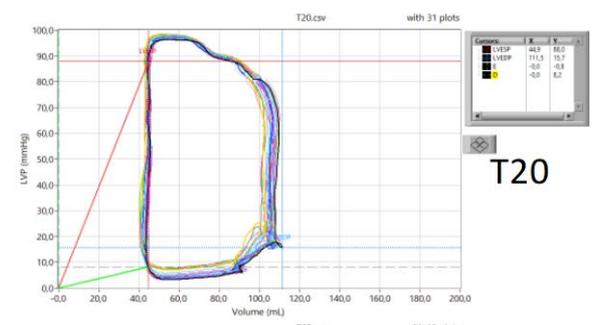


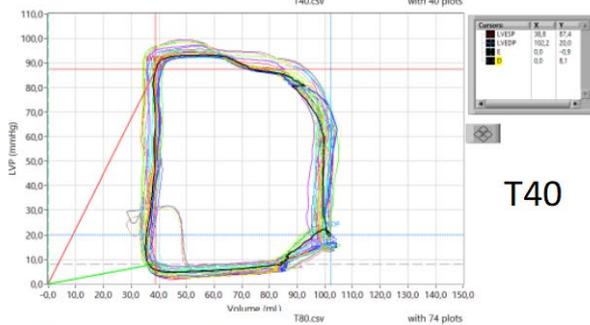
Figure 56: Boucles Pression-Volume de l'animal I2 (2ème du groupe Impella).



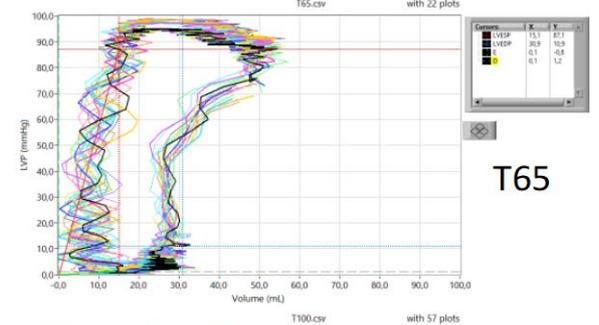
T0



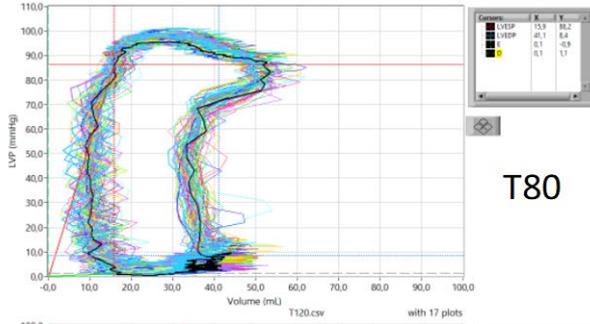
T20



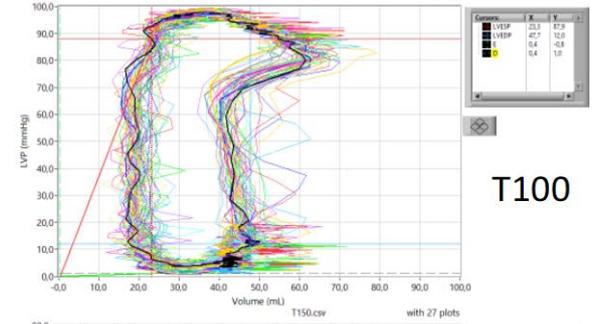
T40



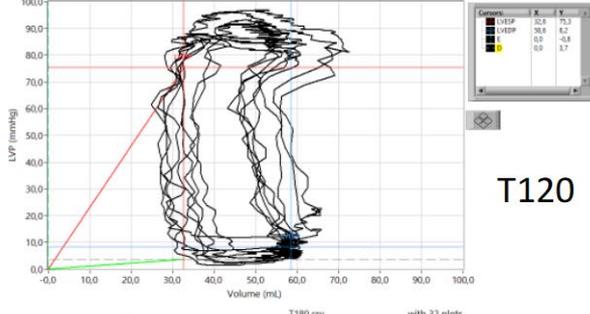
T65



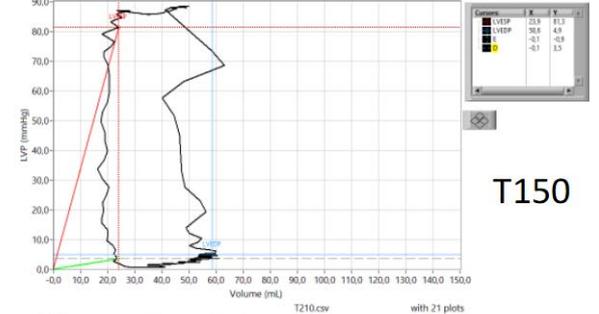
T80



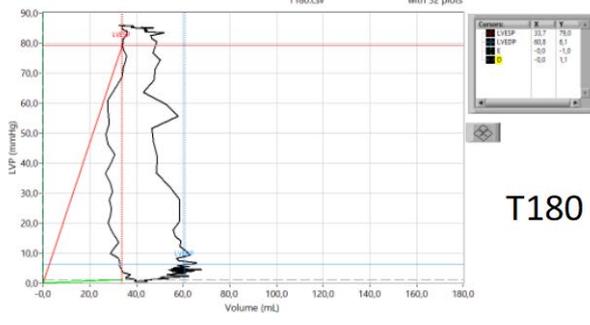
T100



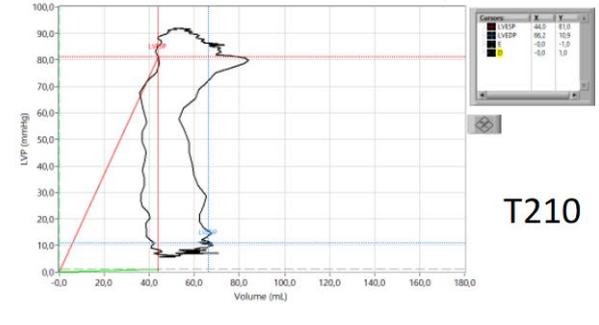
T120



T150



T180



T210

Figure 57: Boucles Pression-Volume de l'animal I3 (3ème du groupe Impella).

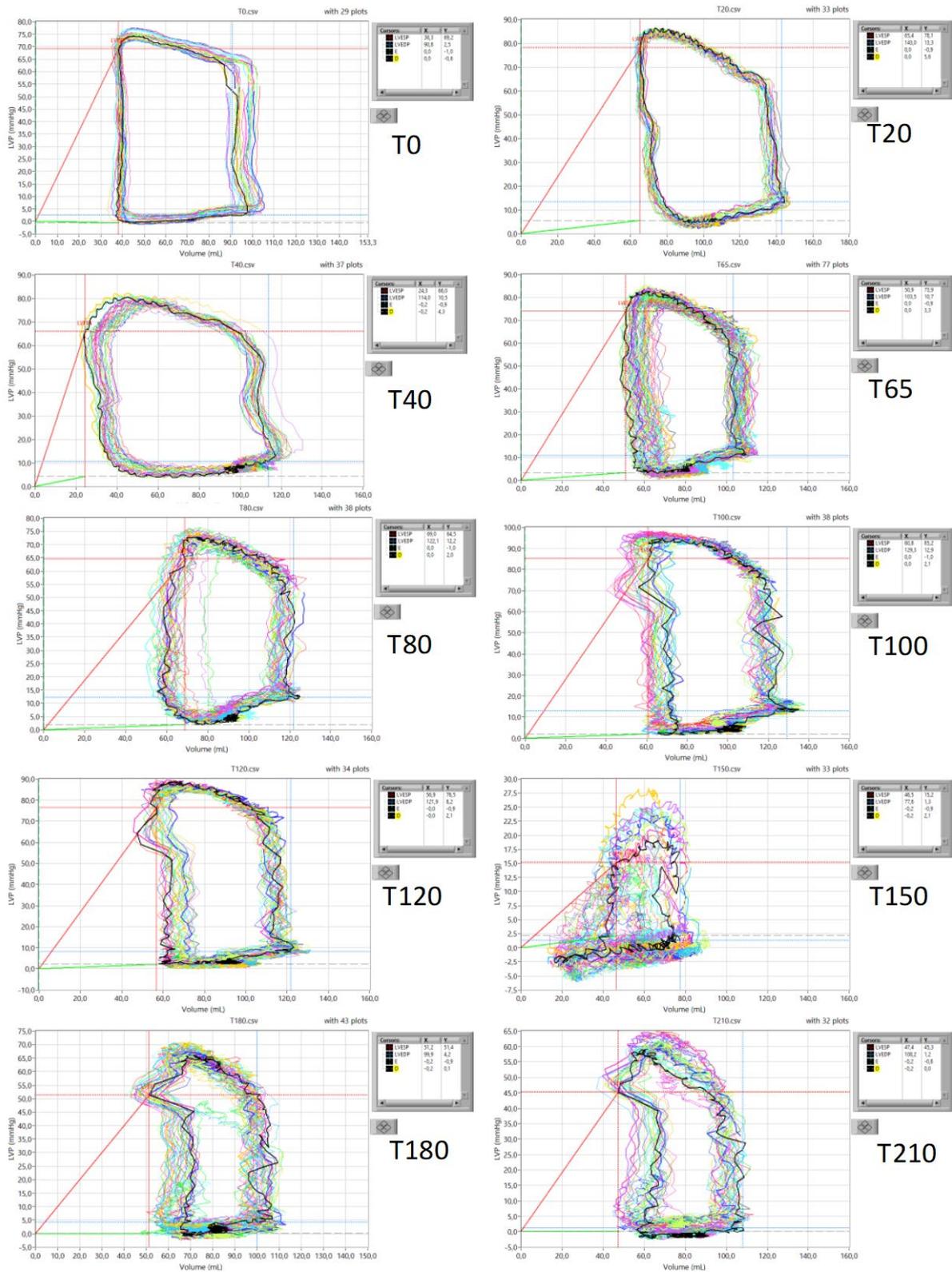


Figure 58: Boucles Pression-Volume de l'animal I4 (4ème du groupe Impella).

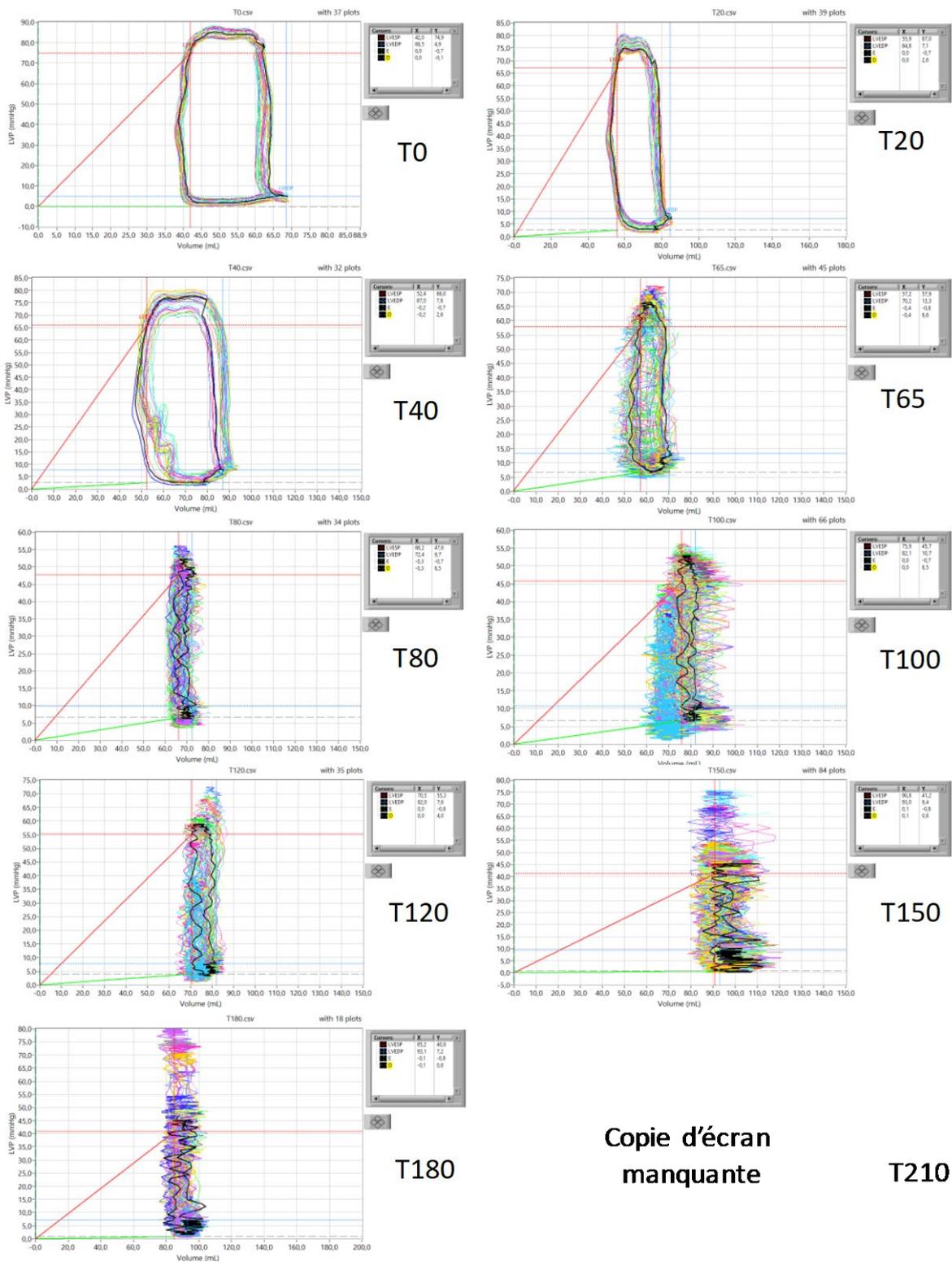


Figure 59: Boucles Pression-Volume de l'animal I5 (5ème du groupe Impella).

## Annexe 2 : Courbes individuelles d'impédancemétrie.

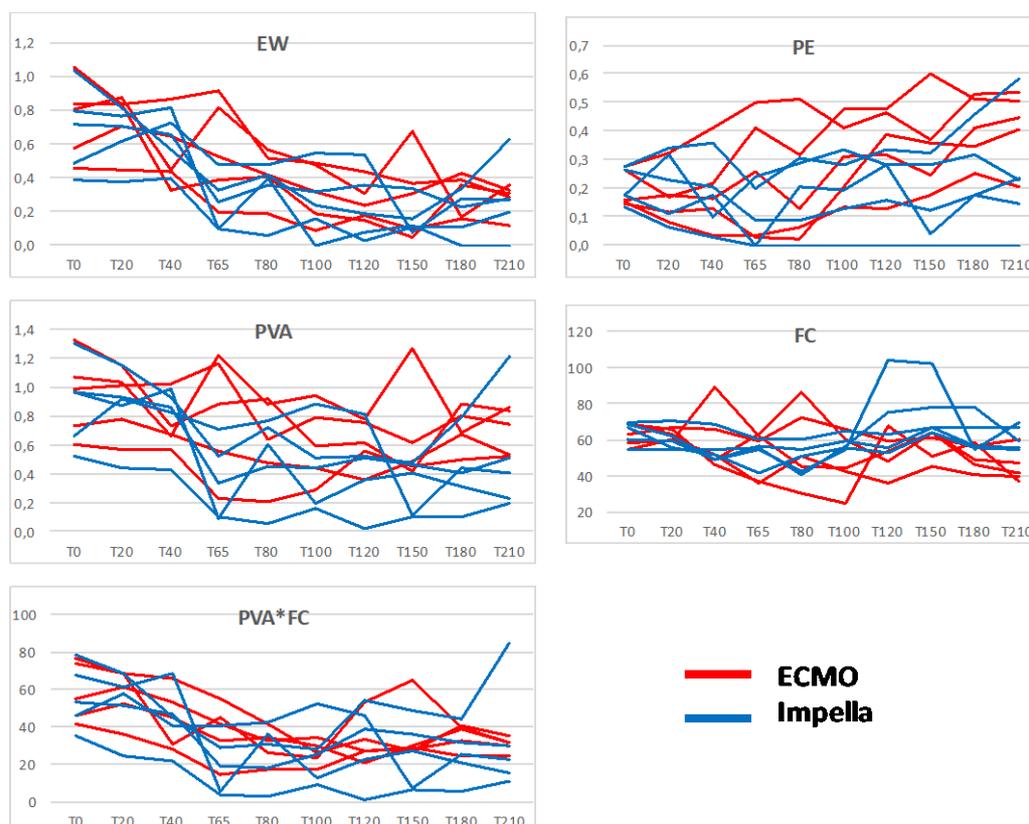


Figure 60: Courbes individuelles du Travail externe (EW) et interne (PE), de l'aire pression-volume (PVA), et de la fréquence cardiaque (FC).

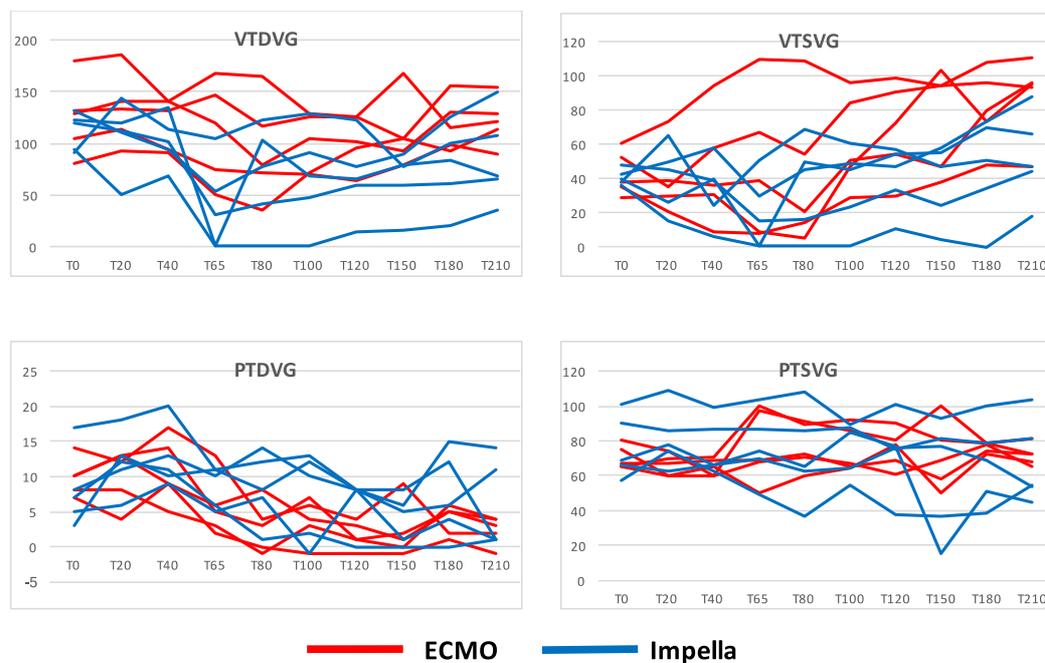
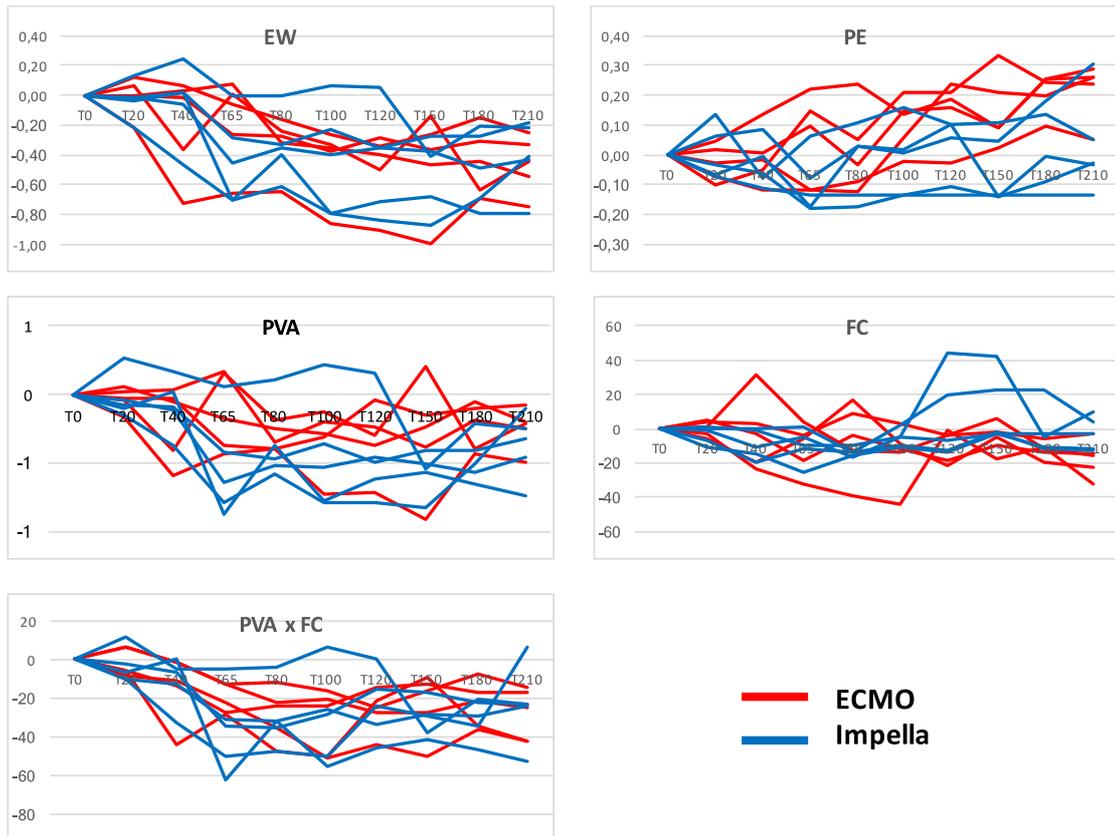
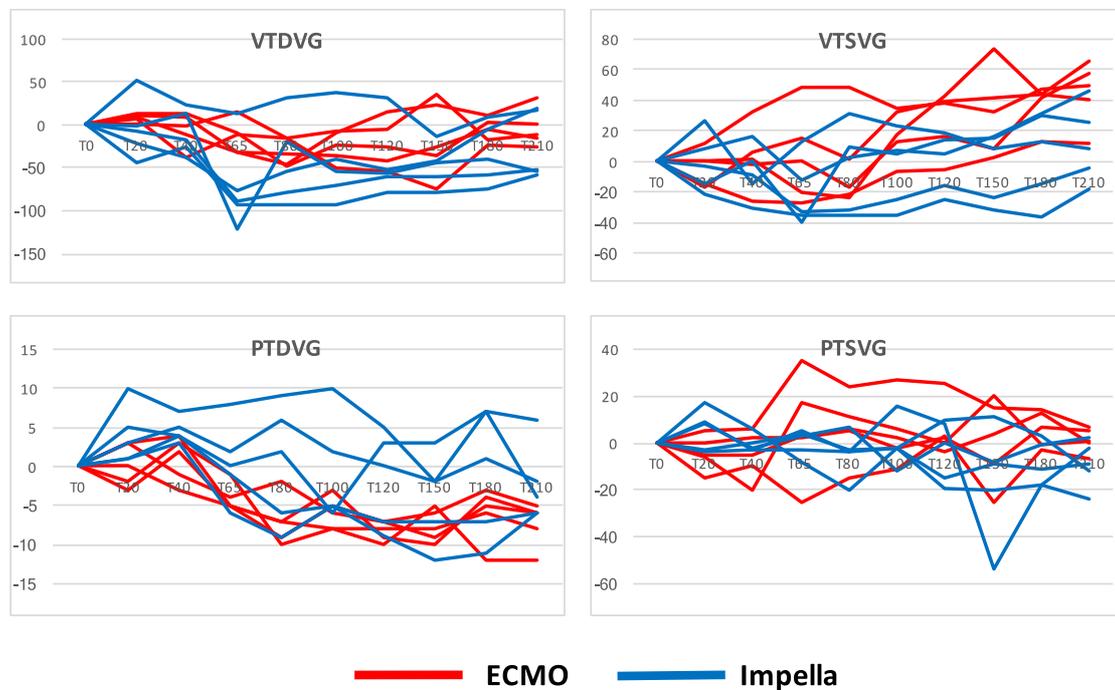


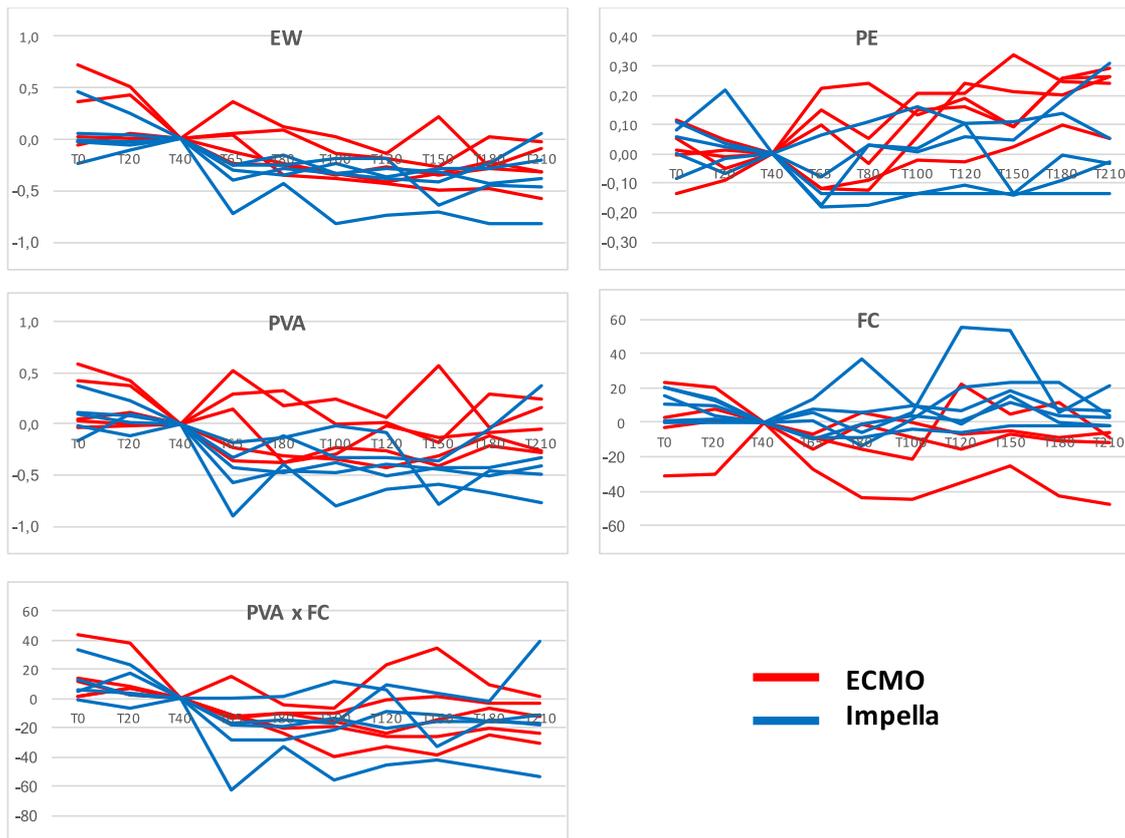
Figure 61: Courbes individuelles des volumes (mL) télédiastring (VTDBG) et télésystoling (VTSVG) et des Pressions (mmHg) Télédiastring (PTDBG) et Télésystoling (PTSVG).



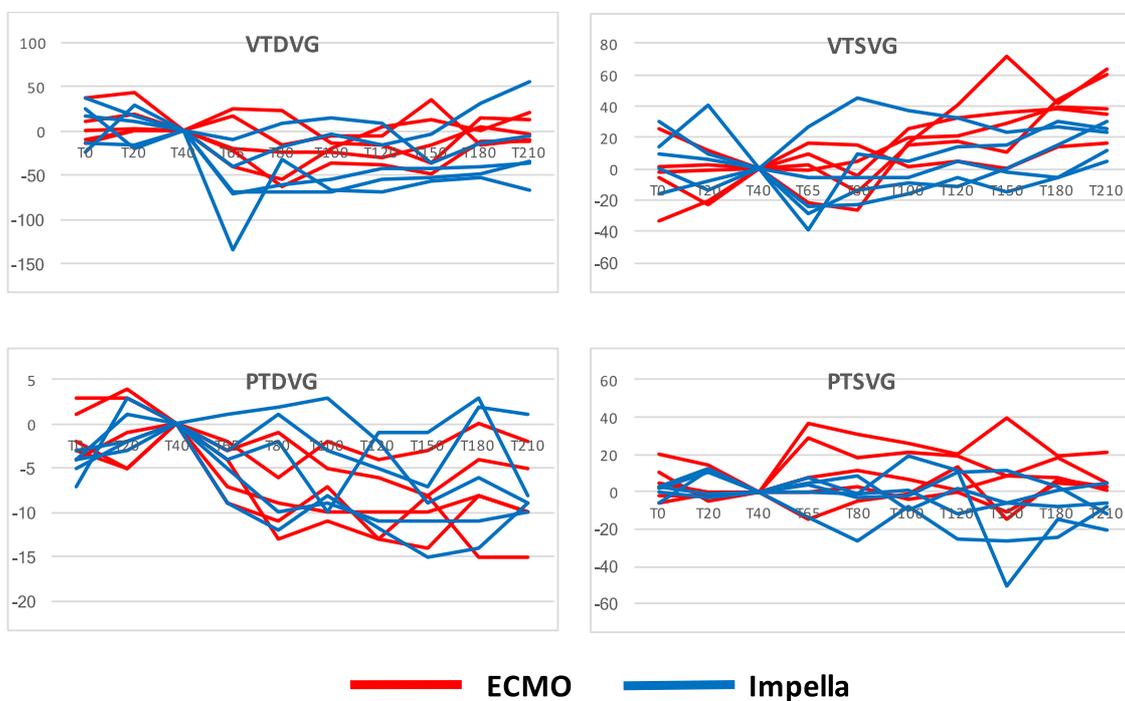
**Figure 62: Courbes individuelles du Travail externe (EW) et interne (PE), de l'aire pression-volume (PVA), et de la fréquence cardiaque (FC), normalisées à T0 (occlusion coronaire).**



**Figure 63: Courbes individuelles des volumes (mL) télédystoliques (VT DVG) et télésystoliques (VT SVG) et des Pressions (mmHg) Télédystoliques (PT DVG) et Télésystoliques (PT SVG), normalisées à T0 (occlusion coronaire).**



**Figure 64: Courbes individuelles du Travail externe (EW) et interne (PE), de l'aire pression-volume (PVA), et de la fréquence cardiaque (FC), normalisées à T40 (démarrage de l'assistance).**



**Figure 65: Courbes individuelles des volumes (mL) télédiastoliques (VTDVG) et télésystoliques (VTSVG) et des Pressions (mmHg) Télédiastoliques (PTDVG) et Télésystoliques (PTS VG), normalisées à T40 (démarrage de l'assistance).**

### ***Annexe 3: Essai « Door to Unload ».***

#### **Door To Unloading With IMPELLA CP System in Acute Myocardial Infarction to Reduce Infarct Size (DTU): A Prospective Feasibility Study**

Identifier: **NCT03000270**

Recruitment Status : Completed

First Posted : December 22, 2016

Last Update Posted : September 5, 2018

**Sponsor:** Abiomed Inc.

#### **Brief Summary:**

Direct active unloading of the left ventricle with the Impella CP System prior to PPCI in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) is safe and feasible

#### **Detailed Description:**

A multi-center, prospective, randomized, two-arm feasibility trial to assess the potential role of unloading with the Impella CP prior to revascularization in reducing infarct size. The study design includes 1:1 randomization between: 1) Delay Arm: 30 minutes of unloading with Impella CP prior to primary percutaneous coronary intervention (PPCI); and 2) Immediate Arm: initiation of Impella CP unloading followed immediately by PPCI.

#### **Study Design**

Study Type : Interventional (Clinical Trial)

Actual Enrollment : 50 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Primary Purpose: Treatment

Arm: Intervention/treatment

Active Comparator: Prolonged unloading prior to PPCI

Activation of Impella CP for a 30 minute duration prior to primary percutaneous coronary intervention

#### **Outcome Measures**

### Primary Outcome Measures :

Infarct size at 30 Days [ Time Frame: 30 Days ]

Assessment of Infarct size as a percent of left ventricular mass, evaluated using CMR, at 30 days post PPCI

### Secondary Outcome Measures :

Efficacy: Infarct Size as a % of LV Mass [ Time Frame: 3 - 5 and 30 Day ]

Number of major adverse cardiovascular and cerebral vascular events as assessed by Clinical Events Committee [ Time Frame: 30 Day ]

All-cause mortality cardiovascular mortality reinfarction, stroke/TIA, vascular complication, worsening heart failure or hemodynamic compromise requiring inotropic or hemodynamic support, repeat revascularization, aortic valve injury or dysfunction, renal failure, hemolysis, hematoma, bleeding, thrombocytopenia

Efficacy: Left ventricular end systolic volume index (LVESVi) [ Time: 3, 5, 30 Day ]

Efficacy: Left ventricular end diastolic volume index (LVEDVi) [ Time: 3 - 5 and 30 Day ]

Efficacy: Ejection Fraction (EF) [ Time Frame: 3 - 5 and 30 Day ]

Efficacy: Percent microvascular obstruction (%MVO) [ Time Frame: 3 - 5 and 30 Day]

### Eligibility Criteria

#### Main Inclusion Criteria:

Age 21-80 years

First myocardial infarction

Acute anterior STEMI with  $\geq 2$  mm in 2 or more contiguous anterior leads or  $\geq 4$  mm total ST-segment deviation sum in the anterior leads

Signed Informed Consent

#### Main Exclusion Criteria:

Cardiogenic shock defined as: systemic hypotension (systolic BP less than 90 mmHg or the need for inotropes/pressors to maintain a systolic BP Greater than 90mmHg) plus one of the following: any requirement for pressors/inotropes prior to arrival at the cath lab, clinical evidence of end organ hypoperfusion, lactate level greater than 2.5mmol/L

Inferior STEMI or suspected right ventricular failure

Suspected or known pregnancy

Suspected active infection

History or known hepatic insufficiency prior to catheterization

On dialysis therapy

Known contraindication to:

Undergoing MRI or use of gadolinium

Heparin, pork, pork products or contrast media

Receiving a drug-eluting stent

Participation in the active treatment or follow-up phase of another clinical study of an investigational drug or device

#### **Annexe 4 : Synopsis du PHRC « ANCHOR ».**

Full title	Assessment of ECMO in acute myocardial infarction with Non-reversible Cardiogenic shock to Halt Organ failure and Reduce mortality
Acronym	The <b>ANCHOR</b> Study
Coordinating Investigator	Pr Alain Combes, MD, PhD,
Scientific Directors	Pr Gilles Montalescot, MD, PhD Pr Jean-Philippe Collet, MD, PhD, Pr Guillaume Lebreton, MD, PhD
Coordinating Centers	<b>URC Lariboisière Saint-Louis</b> Fernand Widal Hospital, Paris, France Pr Éric Vicaut, MD, PhD <b>ACTION Study Group</b> Pr Gilles Montalescot, MD, PhD Institute of Cardiology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France
Sponsor	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Scientific justification	Despite invasive treatment modalities such as early revascularization by percutaneous coronary intervention (PCI) and/or coronary artery bypass grafting (CABG), mortality of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction remains high with mortality rates ranging from 45% to 60%. Intraaortic balloon pumping (IABP) which was the most often used mechanical device for hemodynamic support in this situation did not significantly reduce 30-day and one-year mortality in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in a large randomized trial of almost 600 patients. In American and European guidelines, IABP use in cardiogenic shock is now only a class IIB and class IIC recommendation. Although recent case series of venoarterial extracorporeal membrane

	<p>oxygenation (VA-ECMO) suggest markedly improved outcomes for refractory cardiogenic shock patients, no prospective randomized study has shown a survival benefit with VA-ECMO to date in this setting. Accordingly, the latest European guidelines afforded only a class IIB recommendation for left ventricle assist devices in patients with refractory cardiogenic shock. This underlines the need for an adequately powered randomized clinical trial to address the potential role of VA-ECMO in the treatment of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction, the most frequent cause of cardiogenic shock. The ANCHOR trial is designed to test the hypothesis that VA-ECMO support improves clinical outcome in comparison with optimal medical treatment with early revascularization in both groups.</p>
<p>Main objective and primary endpoint</p>	<p><b>Main objective</b></p> <p>To determine if early VA-ECMO in conjunction with optimal medical treatment would reduce treatment failure 30 days following randomization as compared with optimal medical treatment alone in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock.</p> <p><b>Primary endpoint</b></p> <p>The primary endpoint is <b>Treatment failure at Day 30 defined as death in the ECMO group and death OR rescue ECMO in the control group.</b></p>
<p>Secondary objectives and endpoints</p>	<p><b>Main secondary objective</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lower mortality at day 30 with ECMO</li> </ul> <p><b>Other Secondary objectives</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortality at day 60 and 90 following randomization</li> <li>- Fewer major adverse cardiovascular events defined as death, cardiac transplant, escalation to</li> </ul>

	<p>permanent left ventricular assist device, stroke, recurrent myocardial infarction, urgent coronary revascularization, dialysis, re-hospitalization for heart failure on days 30 and 90</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- More rapid normalization of serum lactate</li> <li>- More days alive without catecholamine support, mechanical ventilation and renal replacement therapy between inclusion and D30</li> <li>- Shorter durations of ICU stay and of hospitalization</li> <li>- LV function assessed with echocardiography or magnetic resonance imaging at hospital discharge or up to day 90)</li> </ul> <p><b><i>Secondary endpoints</i></b></p> <p><u>Main secondary endpoint:</u> Day 30 mortality</p> <p><u>Main safety endpoint:</u> Major bleeding (TIMI definition), vascular complications requiring surgery, and significant hemolysis.</p> <p><u>Other secondary End Points:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortality at day 60 and 90 following randomization</li> <li>- Major adverse cardiovascular events defined as death, cardiac transplant, escalation to permanent left ventricular assist device (LVAD), stroke, recurrent myocardial infarction, urgent coronary revascularization, dialysis, re-hospitalization for heart failure on days 30 and 90</li> <li>- Each individual parameter of the previous composite endpoint</li> <li>- Time to serum lactate normalization</li> <li>- Number of days alive without organ failure(s), defined with the SOFA score, between inclusion and D30,</li> <li>- Number of days alive without catecholamine support between inclusion and D30</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Number of days alive without mechanical ventilation between inclusion and D30</li> <li>- Number of days alive without renal replacement therapy between inclusion and D30</li> <li>- Duration of ICU stay and of hospitalization</li> <li>- LV function assessed with echocardiography or magnetic resonance imaging at hospital discharge or up to day 90</li> <li>- Number of packed red blood cells transfused</li> <li>- Infection rate at VA-ECMO cannulation sites and severe hemorrhagic complications</li> <li>- Limb ischemia.</li> </ul>
Design of the study	Multicenter, prospective, randomized, comparative open trial
Population of study participants	Patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock after early revascularization
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiogenic shock complicating STEMI or NSTEMI</li> <li>- Revascularization intended OR already performed</li> <li>- SBP&lt;90 mmHg for &gt;30 min or catecholamine support to maintain SBP&gt;90 mmHg</li> <li>- Signs of pulmonary congestion</li> <li>- One of the following sign: Altered mental status OR cold, clammy skin and extremities OR Urine output &lt;30 ml/h OR Lactate &gt;2.0 mmol/l</li> <li>- Shock onset within 48H of AMI, randomization within 24H after shock diagnosis</li> </ul>
Non-inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Age &lt;18 years</li> <li>2. Pregnancy</li> <li>3. Onset of shock &gt;24 h</li> <li>4. Shock of other cause (hypovolemic, anaphylactic or vagal shock)</li> <li>5. Shock due to massive pulmonary embolism</li> </ol>

	<p>6. Resuscitation &gt;30 minutes</p> <p>7. No intrinsic heart activity</p> <p>8. Patient moribund on the day of randomization or SAPS II &gt;90</p> <p>9. Surgical revascularization prior to randomization</p> <p>10. Cerebral deficit with fixed dilated pupils or Irreversible neurological pathology</p> <p>11. Mechanical infarction complication (massive mitral regurgitation, pericardium drainage required, septal ventricular defect)</p> <p>12. Severe peripheral artery disease precluding ECMO and IABP insertion</p> <p>13. Aortic regurgitation &gt; II</p> <p>14. Other severe concomitant disease with limited life expectancy &lt; 1 year</p>
Device(s) under investigation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The ECMO device will be the CardioHelp (MAQUET, GETINGE, Orléans, France) using the veno-arterial setting and percutaneous femoro-femoral cannulation. CE MARK FOR THE CARDIOHELP device DEKRA 27/06/2017.</li> <li>- MAQUET GETINGE HLS cannulae will be used (MAQUET, GETINGE, Orléans, France). Venous cannula will be Venous HLS 25 or 29Fr, length 55cm. Arterial cannula will be Art. HLS 15 or 17Fr, length 23cm. CE MARK FOR HLS cannulae DEKRA 27/06/2017.</li> <li>- The Intraortic balloon pump will be the Sensation 7 or 8 Fr, (MAQUET, GETINGE, Orléans, France). The console driving the Intraortic balloon will be the MAQUET CS300, (MAQUET, GETINGE, Orléans, France). CE MARK BSI 02/12/2017.</li> </ul>
Comparator arm	Standard management of cardiogenic shock due to

	<p>myocardial infarction. IABP support will be left to the discretion of the physician taking care of the patient. However, no other mechanical device (e.g., Impella, TandemHeart) will be permitted in the control group. Control group patients failing to standard treatment may become candidates for the insertion of VA-ECMO under one of the 3 following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 Refractory cardiogenic shock defined as <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Cardiac index &lt;1.2 l/min/m<sup>2</sup> or VTI &lt;6 cm AND</li> <li>b. Assessment and correction of hypovolemia AND</li> <li>c. (dobutamine ≥15 microg/kg/min + norepinephrine ≥1.5 microg/kg/min) OR epinephrine ≥ 0.75 microg/kg/min AND</li> <li>d. Serum lactate &gt;5 mmol/L or serum lactate increased &gt;50% in the last 6 hours</li> </ul> </li> <li>- 2 Uncontrolled lethal arrhythmia despite <ul style="list-style-type: none"> <li>a.IV Loading of amiodarone AND</li> <li>b.IV xylocaine</li> </ul> </li> <li>- 3 Refractory cardiac arrest</li> </ul> <p>Decision of cross-over to ECMO for control group patients will be made after heart team discussion including one of the CoPI of the study. A dedicated 24/7 online service will be available for the validation of cross-over by the heart-team.</p>
Interventions added for the trial	VA–ECMO will be instituted percutaneously under echo guidance via the femoral route as soon as possible. An IABP will be systematically inserted in the contralateral femoral artery.
Scope of the study	<p>Patients satisfying all of the Inclusion and Exclusion Criteria will be classified as ‘Eligible’.</p> <p>Consent to research will be obtained from a close relative or surrogate for all eligible patients prior to</p>

	<p>randomization.</p> <p>Should such a person be absent, eligible patients will be randomized according to the specifications of emergency consent and the patient will be asked to give his/her consent for the continuation of the trial when his/her condition will allow.</p> <p>Randomization will be possible in centers with robust experience in the management of AMI and cardiogenic shock but no on-site ECMO capability providing that an ECMO retrieval team from the nearest ECMO center can establish ECMO no later than 2 hours after randomization. Before randomization, physicians at the non-ECMO center will check that the ECMO team is immediately available and that an ICU/CCU bed is available at the ECMO center. Thereafter, if the patient is randomized to the ECMO arm, the mobile ECMO retrieval team will travel to the center, initiate VA-ECMO and will rapidly transfer the patient on VA-ECMO to the ECMO center.</p>
Number of participants included	310
Duration of the trial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inclusion period: 24 months</li> <li>- participation period (treatment+follow-up): 3 months</li> <li>- <b>total duration of the study: 36 months</b></li> <li>- Analysis and reporting phase: 10 months</li> </ul>
Sample size calculation	<p>We considered that in the control group, 10% of patients will received ECMO with a 55% mortality and that mortality in patients without ECMO will be 40% (based both on Thiele study and principal investigator's personal data) leading to an estimated overall rate for the composite primary endpoint of</p>

	<p>50% in the control group.</p> <p>A sample size of N= 155 patients per group will allow 90% power to detect a 18%, (absolute difference) with a chi-square test at a two-sided nominal alpha value fixed at 0.05.</p> <p>A blinded sample size reassessment (SSR) procedure will be made after follow-up of 75% of the patients. As recommended, SSR can only result in an increase in sample size but not in a decrease in sample size.</p>
Statistical analysis	<p>The primary endpoint is treatment failure at Day 30 defined as death in the ECMO group and death OR rescue ECMO in the control group. The percentage of treatment failure will be compared between the two groups by the Chi-square test.</p> <p>In addition, for descriptive purposes, the time to death will be summarized by showing Kaplan-Meier curves in each group and the 95% confidence interval of the hazard ratio will be presented.</p>
Source of monetary support	PHRC 2014, Ministry of Health for funding the study for French patients
Interim Analysis	No interim analyses on the primary endpoint
Data Safety Monitoring Board anticipated	YES

### ***Annexe 5 : Manuscrit.***

#### **Comparison of mechanical hemodynamic support by Impella versus ECMO in a porcine model of acute myocardial infarction**

##### **Abstract.**

**Background** Several mechanical circulatory assist devices are currently used to treat critically ill patients who require hemodynamic support during post-myocardial infarction or cardiogenic shock. However, little guidance is available to

help clinicians choose an appropriate device to match a particular patient's needs. An increased understanding of the hemodynamic effects of the pump systems and their impact on myocardial pre- and afterload might help to better understand their behavior in different clinical settings. **Methods** In a porcine model of acute myocardial I/R injury, we compared two mechanistically different approaches of ventricular support (VA-ECMO vs. Impella CP) to determine whether Impella is also able to effectively stabilize hemodynamics while being less invasive and less prone to severe inflammatory side effects. **Results** All animals survived until the end of the experiments. While both devices were able to provide flows above 3 L/min and maintain sufficient end-organ perfusion, support by Impella resulted in a significantly more pronounced immediate effect on myocardial unloading: At the onset of device support, the remaining native cardiac output was reduced by  $23.5 \pm 15.3$  % (ECMO) vs  $66.2 \pm 36.2$  % (Impella,  $p=0.021$ ). Importantly, native stroke volume was significantly decreased by Impella support compared to ECMO, indicating less mechanical work being conducted by the Impella-supported hearts despite similar total assisted CO. **Conclusion** VA-ECMO and the transaortic Impella pump resulted in contrasting hemodynamic fingerprints. Both devices were able to provide sufficient hemodynamic support and reduce left ventricular end-diastolic pressure in the acute setting, treatment with the Impella device resulted in a more effective volume unloading of the left ventricle. The Impella device resulted in a left-shift of the pressure-volume loop and a decreased PVA, while VA-ECMO increased PVA but decreased HR. These data highlight the potential importance and clinical relevance of specifically targeting HR in the management of AMI patients on hemodynamic support.

## Introduction

Several mechanical circulatory assist devices are currently used to treat critically ill patients who require hemodynamic support, such as during post-myocardial infarction (MI) or cardiogenic shock (CGS). However, remarkably little guidance is available to help clinicians choose an appropriate device to match a particular patient's needs. Each of these support platforms results in a device-specific effect on patient hemodynamics that can directly impact the patient,

heightening the importance of an informed device choice [1]. However, there is a paucity of data comparing the hemodynamics of these devices head-to-head in the same clinical conditions.

Historically, the Intra-aortic Balloon Pump (IABP) has been the most commonly utilized device for hemodynamic support. However, based on the results from the IABP-SHOCK II trial, ESC guidelines downgraded the use of IABP in cardiogenic shock from a former IIa to a level III recommendation and thus discouraged the use of the IABP in cardiogenic shock. Indeed, the percentage use of IABP to treat cardiogenic shock patients is declining [2]. The use of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) to stabilize patient hemodynamics in critical situations is on the rise. Yet, VA-ECMO is an invasive procedure, and it is often accompanied by an extended inflammatory response and severe side effects including limb ischemia, lower limb amputation, fasciotomy or compartment syndrome, stroke, and acute kidney injury [3]. Increased left ventricular (LV) afterload while the patient is on VA-ECMO results from the retrograde aortic flow of the device, impairing cardiac function. Elevated cardiac afterload is a common observation in patients treated with VA-ECMO [4], but it remains unclear to what extent this may exacerbate the underlying myocardial pathology. Several strategies for ventricular unloading during VA-ECMO support have been proposed [5].

The Impella pump (Abiomed Europe GmbH, Aachen, Germany), a percutaneous trans-aortic ventricular pump, offers a distinct alternative mechanical support device able to hemodynamically stabilize these critically ill patients. Unlike VA-ECMO, the Impella is a transvalvular pump with an inlet that resides within the LV chamber. As such, it directly aspirates blood into the aorta in series with native cardiac blood flow. Owing to this design, the Impella effectively unloads the left ventricle (LV) while simultaneously stabilizing patient hemodynamics and augmenting cardiac output with up to 3.5 L/min (Impella CP) of blood flow, or above 5 L/min (Impella 5.0) [6]. Interestingly, for this reason, the Impella pump is often deployed as an LV unloading strategy in VA-ECMO patients, resulting in improved patient hemodynamics [7].

Our incomplete understanding of the hemodynamic consequences of these devices under variable clinical conditions may hamper proper device selection for patients. Currently available clinical data on mechanical support devices does not indicate favor for any one device over another [8]. An increased understanding of the hemodynamic effects of the pump systems and their impact on myocardial pre- and afterload might help to better understand their behavior in different clinical settings. To address this gap in knowledge, we use a porcine model of acute myocardial I/R injury to compare the hemodynamic differences between of VA-ECMO and Impella CP ventricular support.

### **Material and Methods**

All experiments were approved by the Leuven ethical board (approval no 014/2018). Experiments were carried out in 10 juvenile female Piétrain pigs, weighing  $68.3 \pm 8.14$  kg. After i.m. induction of general anesthesia (tiletamine/zolazepam – 8 mg/kg, xylazine hydrochloride – 2.5 mg/kg), anesthesia was maintained by continuous administration of propofol (10 mg/kg/h) and fentanyl (0.15 mg/kg/min). Animals were instrumented as shown in figure 1B. For rhythm stabilization, animals were primed with 300 mg amiodarone and 0.5 mg/kg/h lidocaine was continuously administered. Ventilation was carried out with an  $f_iO_2$  of 0.25 and maintained at normokapnic levels throughout the experiments (including necessary reductions of ventilation while on ECMO). During the entire experiment, phenylephrine was the only vasoactive / inotropic medication allowed to maintain a mean arterial pressure above 50 mmHg. In case of ventricular fibrillation, external defibrillation was allowed to regain a stable rhythm.

#### *figure 1*

Following the complete instrumentation of the animal, baseline values (BL) were taken, and the protocol was carried out as demonstrated in figure 1A. Briefly, following laevocardiographic determination of baseline ejection fraction (EF), the left anterior descending (LAD) coronary artery was wired and subsequently occluded by a 3.5 mm PTA balloon distal to the 2<sup>nd</sup> diagonal branch. Following 60 min of ischemia, either ECMO cannulae (21 Fr venous, 17 Fr arterial) or Impella (14 Fr, Impella CP, Abiomed Europe GmbH, Aachen, Germany) were inserted and

mechanical support was initiated at 3.5 L/min (ECMO) or maximum achievable unloading (Impella CP). After another 30 minutes on mechanical circulatory support, reperfusion was initiated by deflation of the balloon. Following 120 min of reperfusion, to assess infarct area at risk and infarcted myocardium the balloon was re-inflated at the exact same position followed by an intracoronary injection of 50 ml Evans blue (2%) per coronary vessel before the animal was euthanized by thiopental. The heart was then excised, thoroughly washed, and cut into equal slices of 1 cm thickness each. Area at risk was determined as the unstained area of the left ventricle prior to a 5 min staining with 1% TTC at 37° C to determine the infarction zone [9].

Heart rate, pressures of aorta, left ventricle, vena cava, pulmonary artery, and device flows as indicated by the device-specific consoles were continuously recorded throughout the experiment. At standardized intervals (Figure 1A) pressure volume loops to calculate left ventricular end systolic and end diastolic pressure and volume, stroke volume, native cardiac output and total pressure volume area were assessed. Blood samples were drawn at the same time points to measure arterial pH and lactate, carbon dioxide, creatine kinase (CK), troponin, hematocrit, hemoglobin, fibrinogen and plasma free hemoglobin in addition to central venous oxygen saturation.

### *Statistical Analyses*

All values are presented as mean  $\pm$  standard deviation. Statistical evaluation was performed with SPSS 23 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Multiple timepoint analyses were compared with a repeated measurement analysis of variance, comparing the intraindividual factor time, interindividual factor device and the combination of both. Where required, a post-hoc analysis was performed using the Bonferroni post-hoc test. For single timepoint analyses (e.g. baseline parameters, infarct sizes), student's t-test was used following a Levene's test for equality of variances.

### **Results**

All supported animals survived until the end of the experiment. Baseline demographics did not differ significantly between groups: Body weight was  $68\pm 6$  kg in the Impella (I) group versus  $69\pm 11$  in the ECMO (E,  $p=0.86$ ) group. Post-mortem analyses revealed a ventricular weight of  $309\pm 28$  g (I) versus  $304\pm 50$  g (E,  $p=0.85$ ). Average Hb prior to instrumentation was  $10,88\pm 1.34$  (I) versus  $10,72\pm 1.2$  (E,  $p=0.85$ ).

Animals suffered hemodynamic destabilization including all degrees of arrhythmias. This was especially pronounced during the unsupported ischemic phase. Due to episodes of ventricular fibrillation, short periods of mechanical CPR with defibrillations were required, and two animals were lost during this phase prior to randomization to a support group. Pressor support could be weaned after re-stabilization of the animal in all cases.

AAR and infarct size were not different between the groups, indicating that extent of injury in both groups was the same. Infarct size as percent AAR was similar between groups (70.95 % vs. 74.63 %,  $p= 0.44$ ).

### *Hemodynamics*

All animals suffered phases of instability, especially in the time between onset of infarction and onset of mechanical circulatory support (MCS). Typical time-dependent courses of arterial, venous and pulmonary blood pressures are shown in supplemental figure 1. In addition, we observed the expected effects of hemodilution by priming volume in the ECMO-supported animals; blood parameters diverged after onset of MCS as visible in the hematocrit between groups (see table 1). As expected, both devices were able to supply sufficient end organ perfusion as assessed by normalization of serum lactate levels over time (table 1).

### *Table 1*

The onset of MCS resulted in a notable increase in total cardiac output (native + pump) in both groups. While both devices were able to provide flows above 3 L/min, support by Impella resulted in a significantly more pronounced effect on myocardial unloading: Native flow was reduced by  $23.5 \pm 15.3$  % in the ECMO group, use of the Impella CP reduced the native flow by  $66.2 \pm 36.2$  % to 1.75 L/min

(figure 2). At later timepoints ( $> t100$ ), both groups demonstrated a reduction in native flow with residual flows of about 2 l/min, thus about half of the initial native flow. Thus, a reduction of active mechanical workload of the heart (native flow) was maintained in both groups for the duration of support after about 40 min of reperfusion. Total Cardiac Output as the sum of device and residual and native flow did not differ significantly between devices ( $p=0.318$ ).

*figure 2, figure 3*

By continuous PV loop measurement, both left ventricular pressures and volumes were analyzed (figure 3). The Impella device showed to be in principle able to completely unload the ventricle and decrease the mechanical workload of the heart in the setting of AMI (3E? or supplemental figure 2?). Yet, this maximal effectiveness was rarely achieved in our model, potentially due to suction or positioning issues. Anatomical mismatch of pump/motor housing length and length of the ascending aorta forced the pump into a wedged position that increases the likelihood of suction or obstructed outflow, also resulting in higher hemolysis rates than those seen in human with a relaxed positioning of the device (compare also table 1). Figure 3D shows a typical PV loop of partial unloading. Complete unloading was not observed in ECMO-supported animals. Partial ventricular unloading as expressed by a significant reduction in LVEDP over time ( $p<0.001$ ) was achieved in both groups (figure 4A) without a significant difference between devices ( $p=0.414$ ). Over time, ECMO lead to a substantial right shift of end-systolic volumes that was less pronounced in the Impella group. In the ECMO group, end-diastolic volumes were slightly reduced after onset of MCS yet returned back to baseline values until the end of the experiment. For the Impella-treated animals, the reduction in end-diastolic volume at onset was much more pronounced and values did not reach baseline values during the course of the experiment (figure 4C). Importantly, stroke volume (SV) was significantly decreased by Impella support compared to ECMO (Figure 5), indicating less mechanical work being conducted by the Impella-supported hearts on a per beat basis despite similar total CO compared to the VA-ECMO group.

*Table 2*

To better understand the distinct systemic effects of ECMO and Impella, it is most important to observe the different impact on pulmonary flows and pressures (compare table 2): Due to the substantial reduction in right ventricular preload by ECMO, pulmonary artery pressures as measured by the pulmonary artery catheter are significantly reduced over time in sharp contrast to the Impella-treated animals. Pulmonary flows are substantially reduced and can even be completely nullified by ECMO, but not by Impella (supplemental figure 2).

*figure 4, figure 5*

To minimize the effect of physiological differences between animals, we also calculated the relative change at the onset of mechanical support for various pressure and volume variables (figure 5). With increased ventricular unloading by Impella CP, the percent  $\Delta$ EDV in this group was significantly more pronounced in the Impella group compared to VA-ECMO, which was also reflected by a significant decrease in stroke volume. As previously shown, there was a pronounced reduction of native cardiac output due to the addition of device flow (Figure 2).

#### *Estimate of myocardial energetics*

As myocardial oxygen consumption is known to correlate with the product of heart rate and pressure volume area, we estimated myocardial energetics by measuring HR, PVA and PVA\*HR (figure 6). While both devices reduced PVA significantly over time, the HR oscillated around baseline in the Impella group while a significant decrease in HR was notable for the VA-ECMO group. We observed no differences in total PVA\*HR between the devices (Figure 6C). However, the determinant variable mediating this effect on PVA\*HR varied between devices. The Impella group benefited most from its effect on reducing PVA, while the VA-ECMO group benefited most from its effect on reducing HR.

*Figure 6*

## **Discussion**

In a setting of acute myocardial infarction with subsequent unloading and reperfusion, pressure-volume analyses showed substantial hemodynamic differences between two mechanical circulatory support strategies. This head-to-head comparison of the two devices revealed that both devices are able to provide sufficient hemodynamic support and improve end-organ perfusion. The Impella device initially unloaded the left ventricle more effectively as measured by LVEDP, yet this effect was also reached by the ECMO after a support period of 40 min. Consistent with unloading and decreased ventricular work, the pressure-volume relationship in the Impella-supported hearts was left-shifted and the pressure-volume area was also decreased. In the ECMO group, ventricular unloading was achieved by preload diminution, i.e. reduction in pulmonary flow and pressure. In addition, heart rate was lower in ECMO as compared to Impella-treated animals. Although final infarct scar size was numerically lower in the Impella group, this failed to reach statistical significance. We attribute this to the inability of the pump to consistently achieve complete unloading in this model. This is consistent with recent published data demonstrating that the effect of unloading on infarct scar size depends on the extent of support achieved. [10] Partial unloading is expected to have an important but modest effect on infarct scar.

VA-ECMO was able to restore systemic perfusion, but it simultaneously lead to an increase in diastolic volume and a right shift of PV-loops. Direct ventricular unloading by the Impella CP resulted in a reduced EDV, stroke volume and PVA. These data indicate that compared to VA-ECMO, Impella support during AMI may be more effective at ventricular unloading. Indeed, recent data from Watanabe et al. demonstrate that that left ventricular unloading by Impella decreased LV end-diastolic wall stress and significantly increased both coronary and microvascular perfusion in the infarct zone significantly [9]. Effective unloading of the left ventricle and the resultant decrease wall stress has direct clinical implications in the setting of AMI, where it predicts post-discharge incidence of HF [11].

These data highlight the importance of fully understanding both patient hemodynamics and the hemodynamics consequences of specific support devices. HR is a major contributor to myocardial oxygen consumption. This can be appreciated when considering the classic formula for CO,  $CO = HR \times SV$ . As SV

equals essentially the mechanical work exerted by the heart while pumping blood, the energy required for conducting this work can be estimated by the PVA on a per beat basis. As Sagawa et al. described[12], myocardial oxygen consumption can be described as a correlation of HR x PVA or as Tanaka et al described it in their canine setup, under constant PVA, HR and mVO<sub>2</sub> show a showed a good linear positive correlation ( $r = 0.824-0.995$ ) [13]. Thus, within the experimental setup used, PVA\*HR was utilized as an estimate on myocardial oxygen consumption. Mechanical support by ECMO resulted in a reduction in HR, thus leading to the same amount of reduction of PVA\*HR as reduction of PVA by Impella did. In our experiment, we did not control HR. The relevance of HR reduction in the setting of myocardial infarction was recently described by Sunagawa et al. in their publication demonstrating the synergistic effect of Impella mechanical circulatory support and simultaneous heart rate reduction. In a canine model of MI, Impella alone was able to reduce myocardial infarction by roughly 30%. Importantly, this effect was boosted to more than 55% when ivabradine was added as a bradycardic agent. Together with our new data, this suggests that targeting heart rate while on Impella supported may further increase its effect on MVO<sub>2</sub> sparing and promote better outcomes.

It is interesting to note that HR was lower in the VA-ECMO treated animals despite these animals having lower aortic pressure. These data go against what is expected from the classic baroreceptor response in which low aortic pressure triggers a compensatory increase in heart rate. While speculative, this suggests that the effect of VA-ECMO on decreasing HR was independent of aortic pressure, and may involve an intrinsic effect on the heart itself such as the Bezold-Jarisch reflex response.[14] Further investigations are required to prove this hypothesis.

It is important to further consider device-specific hemodynamic consequences. Chief amongst these may be the differential effect of VA-ECMO and Impella support on pulmonary circulation. While both devices are able to maintain sufficient cardiac output and perfusion pressure while unloading the heart, this is at the expense of considerably different device-specific hemodynamics. The Impella pumps blood in parallel with the heart. It aspirates blood directly from the LV into the aorta, thereby maintaining physiological flow. On the other hand, while VA-ECMO also pumps in parallel with heart, it results in a non-physiological flow. On

VA-ECMO, blood is extracted from the femoral vein and infused into the femoral artery. This leads to complete by-pass of the lungs and heart (or nearly complete, depending on the level of support). The subsequent decrease in pulmonary artery pressure places the lungs at an acutely elevated risk for ischemia, and has long since been recognized as an inherent complication of VA-ECMO. [15] Within the setting of AMI, this risk is expected to be exacerbated. Furthermore, combining these direct effects of ECMO on pulmonary circulation with its effect on LV distention and increased LV afterload (as observed here) could potentially compound complications leading to subsequent pulmonary edema. For this reason, prolonged use of VA-ECMO, especially in patients with depressed cardiac function (such as cardiogenic or AMI), often results in the need to mechanically unload, or vent, the LV by alternative means to alleviate these risks. [4,16,17] This is often achieved in the clinic by insertion of the Impella pump to directly unload the LV.

As with most animal models, our experiments were limited by the fact that young healthy animals were used. Animal models fail to replicate the intricacies of human coronary artery disease that includes a wide array of comorbid conditions and a background of medical therapies. Young healthy animals also possess highly adaptive auto-regulation of coronary and microvascular flow that is of limited response in 'classical' MI patients. Furthermore, coronary artery disease is often progressive in humans and can lead to chronic ischemic conditions, forcing the heart to structurally and/or electrically remodel. This altered physiology is completely missing in animal models where acute ischemia via coronary ligation or angioplasty is used to infarct the myocardium. Due to the small sample size and the acute nature of the experimental design, no evidence regarding functional long-term outcomes was gathered. Nevertheless, the monitored increase in ventricular volumes over time during ECMO support may be interpreted as a precursor for a progressive ventricular congestion that is only compensated as long as the heart is still actively ejecting and might be lost in pre-diseased patients. In addition, due to VA-ECMO priming, VA-ECMO and Impella differ substantially in their effect on hemodilution and volume shifts. This leads to pseudo-effects on blood chemistry measurements that have to be kept in mind.

## **Conclusion**

Here we examined the hemodynamic consequences of two commonly deployed ventricular assist devices in the setting AMI. We were able to demonstrate that VA-ECMO and the transaortic Impella pump resulted in contrasting hemodynamic fingerprints. We found that while both devices were able to provide sufficient hemodynamic support and reduce left ventricular end-diastolic pressure in the acute setting, treatment with the Impella device resulted in a more effective volume unloading of the left ventricle. The Impella device resulted in a left-shift of the pressure-volume loop and a decreased PVA, while VA-ECMO increased PVA but decreased HR. These data highlight the potential importance and clinical relevance of specifically targeting HR in the management of AMI patients on hemodynamic support.

## References

1. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66:2663–74.
2. Strom JB, Zhao Y, Shen C, Chung M, Pinto DS, Popma JJ, et al. National trends, predictors of use, and in-hospital outcomes in mechanical circulatory support for cardiogenic shock. *EuroIntervention*. Europa Digital & Publishing; 2018;1.
3. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann. Thorac. Surg*. 2014;97:610–6.
4. Meani P, Gelsomino S, Natour E, Johnson DM, Rocca H-PBL, Pappalardo F, et al. Modalities and Effects of Left Ventricle Unloading on Extracorporeal Life support: a Review of the Current Literature. *Eur. J. Heart Fail*. 2017;19 Suppl 2:84–91.
5. Rupprecht L, Flörchinger B, Schopka S, Schmid C, Philipp A, Lunz D, et al. Cardiac decompression on extracorporeal life support: a review and discussion of the literature. *ASAIO J*. 2013;59:547–53.
6. Bonello L, Delmas C, Schurtz G, Leurent G, Bonnefoy E, Aissaoui N, et al. Mechanical circulatory support in patients with cardiogenic shock in intensive care units: A position paper of the "Unité de Soins Intensifs de Cardiologie" group of the French Society of Cardiology, endorsed by the "Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle" of the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018.
7. Patel SM, Lipinski J, Al-Kindi SG, Patel T, Saric P, Li J, et al. Simultaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Left Ventricular Decompression Therapy with Impella Is Associated with Improved Outcomes in Refractory Cardiogenic Shock. *ASAIO J*. 2018;:1.
8. Mourad M, Gaudard P, La Arena De P, Eliet J, Zeroual N, Rouvière P, et al. Circulatory Support with Extracorporeal Membrane Oxygenation and/or Impella for Cardiogenic Shock During Myocardial Infarction. *ASAIO J*. 2017;:1.

9. Watanabe S, Fish K, Kovacic JC, Bikou O, Leonardson L, Nomoto K, et al. Left Ventricular Unloading Using an Impella CP Improves Coronary Flow and Infarct Zone Perfusion in Ischemic Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e006462.
10. Saku K, Kakino T, Arimura T, Sunagawa G, Nishikawa T, Sakamoto T, et al. Left Ventricular Mechanical Unloading by Total Support of Impella in Myocardial Infarction Reduces Infarct Size, Preserves Left Ventricular Function, and Prevents Subsequent Heart Failure in Dogs. *Circ Heart Fail.* Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, MD; 2018;11:e004397.
11. Clerfond G, Bière L, Mateus V, Grall S, Willoteaux S, Prunier F, et al. End-systolic wall stress predicts post-discharge heart failure after acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108:310–20.
12. Sagawa K, Mauhgan L, Suga H, Sunagawa K. *Energetics of the Heart. Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship.* 1988. pp. 171–231.
13. Tanaka N, Nozawa T, Yasumura Y, Futaki S, Hiramori K, Suga H. Heart-rate-proportional oxygen consumption for constant cardiac work in dog heart. *Jpn. J. Physiol.* 1990;40:503–21.
14. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:90–102.
15. Lamy M, Eberhart RC, Fallat RJ, Dietrich HP, Ratliff J, Hill JD. Effects of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) on pulmonary hemodynamics, gas exchange and prognose. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1975;21:188–98.
16. Hong TH, Byun JH, Yoo BH, Hwang SW, Kim HY, Park JH. Successful Left-Heart Decompression during Extracorporeal Membrane Oxygenation in an Adult Patient by Percutaneous Transaortic Catheter Venting. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* The Korean Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery; 2015;48:210–3.
17. Meani P, Pappalardo F. The step forward for VA ECMO: left ventricular unloading! *J Thorac Dis.* 2017;9:4149–51.

**figure legends**

figure 1: (A) timeline and experimental setup; (B) animal instrumentation,

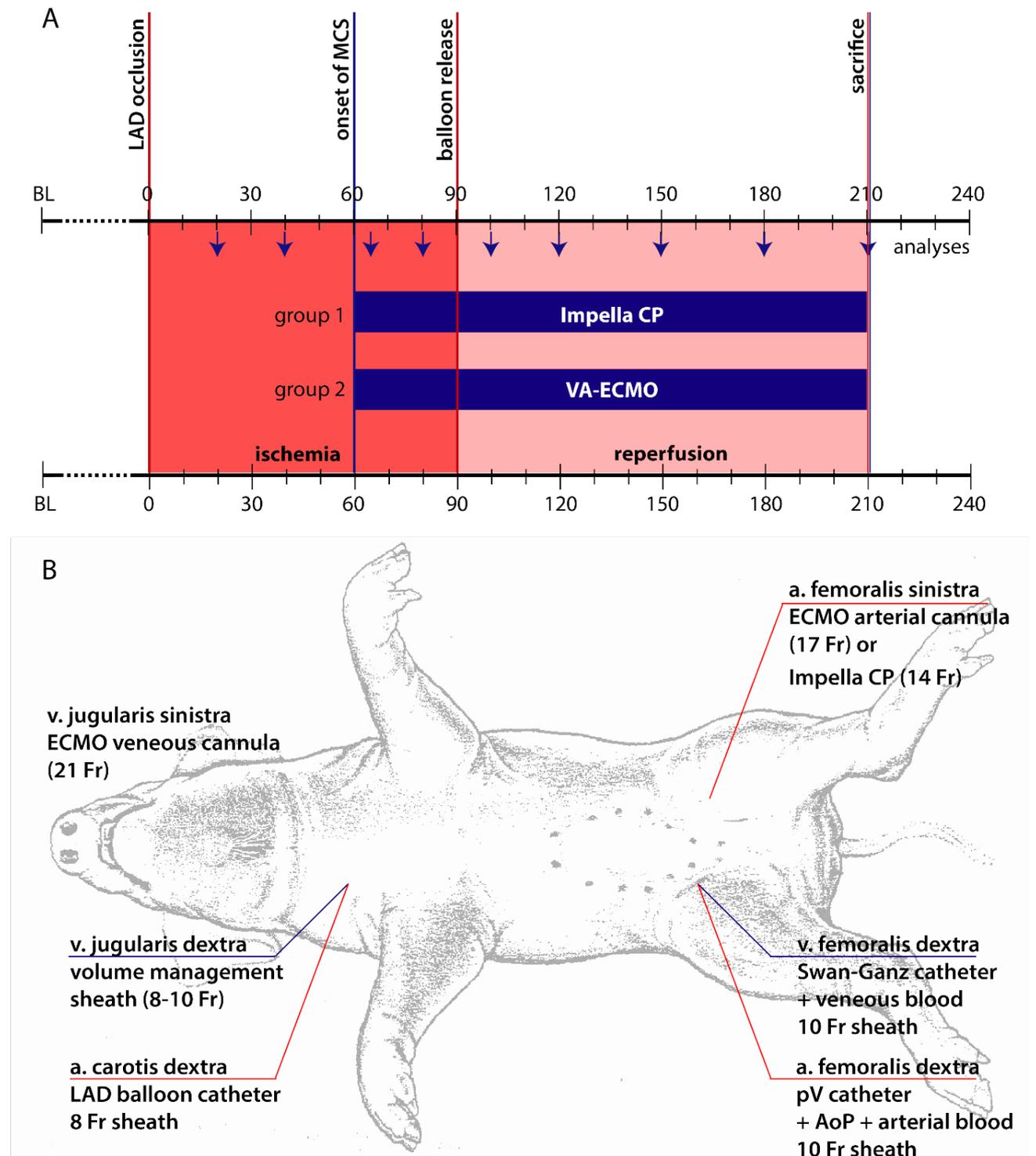


figure 2: systemic flow as SV\*HR (native equivalent) device flow over time (A) and as percentage of change on onset of device support

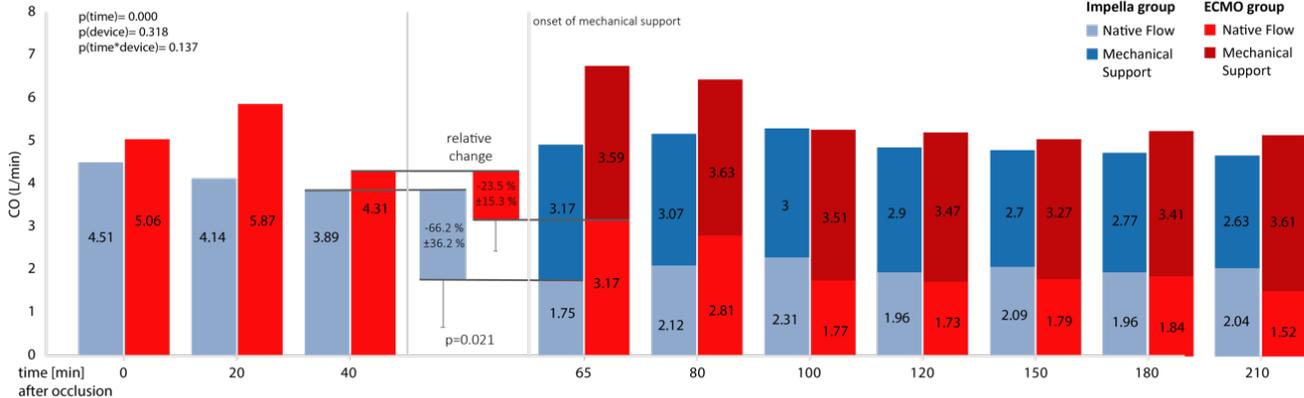


figure 3: exemplary PV loops and corresponding pressure curves:

(A) at baseline; (B) during infarction; (C) on ECMO support; (D) on Impella support; (E) “optimal” uncoupling of LVP and aortic pressure. For better visualization, in the lower graphs, arterial (red) and left ventricular (blue) pressure curves have been superimposed. Due to the distance in measurement, arterial signals are usually delayed by an notable offset.

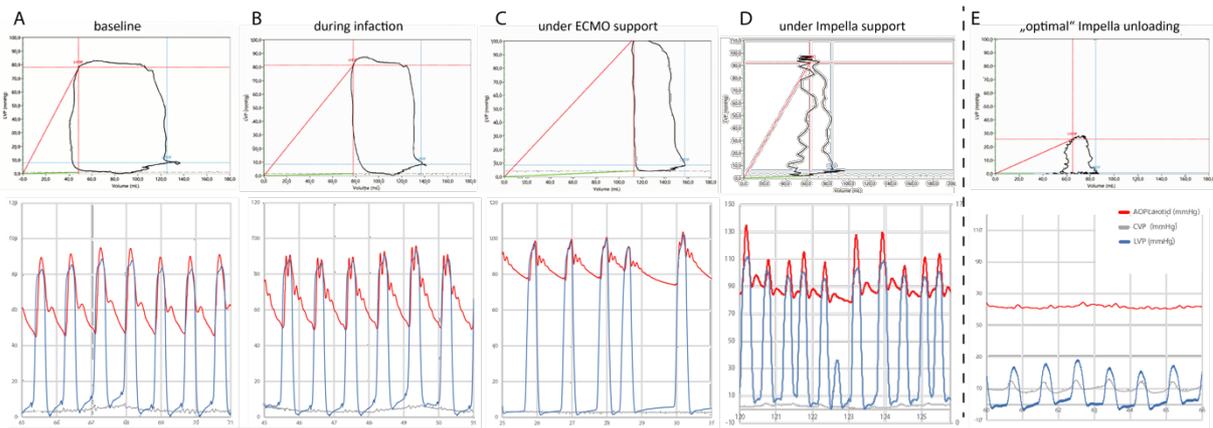


figure 4: end systolic and diastolic left ventricular pressures over time

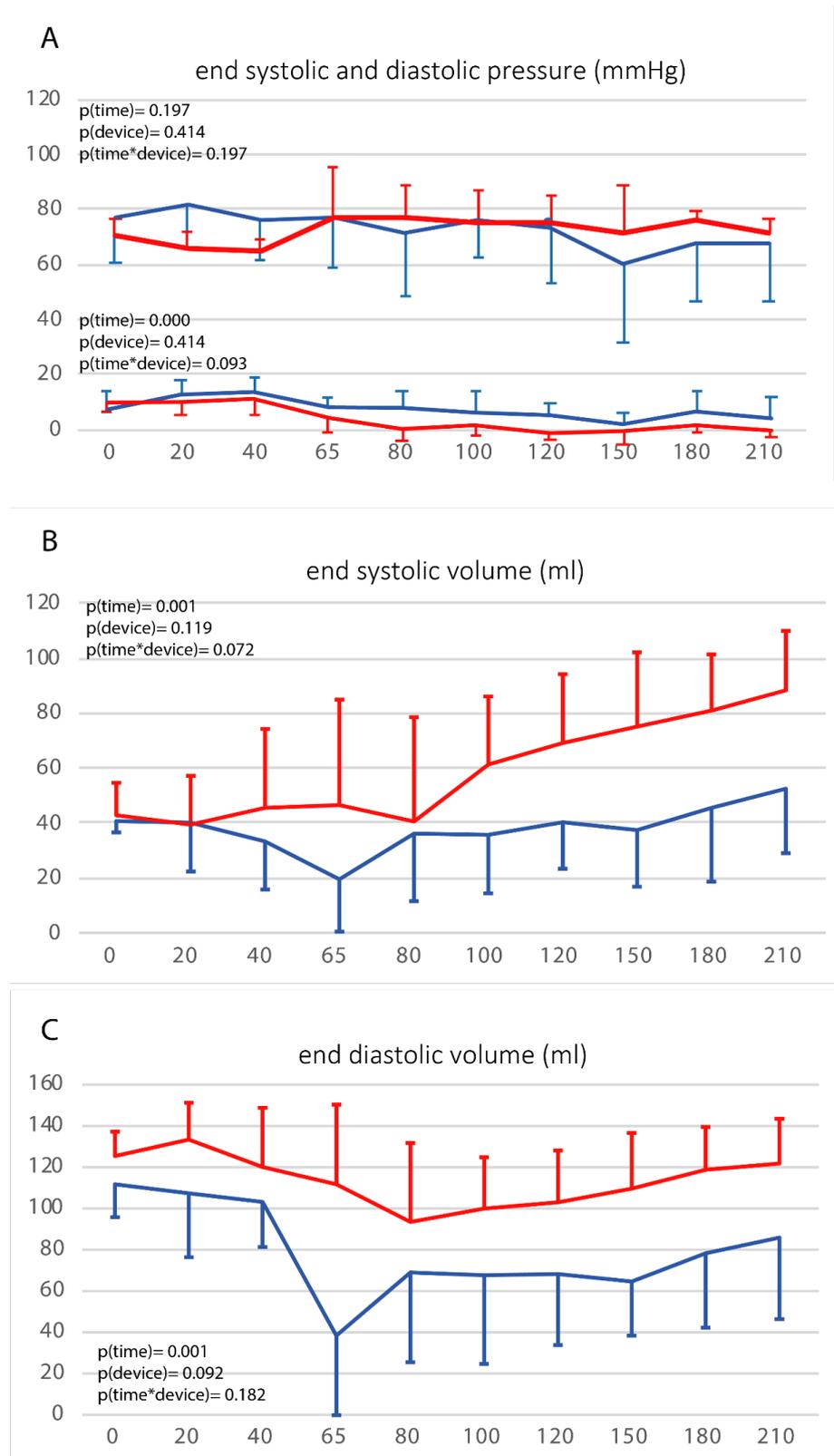


figure 5: relative pressure and volume differences after onset of mechanical support

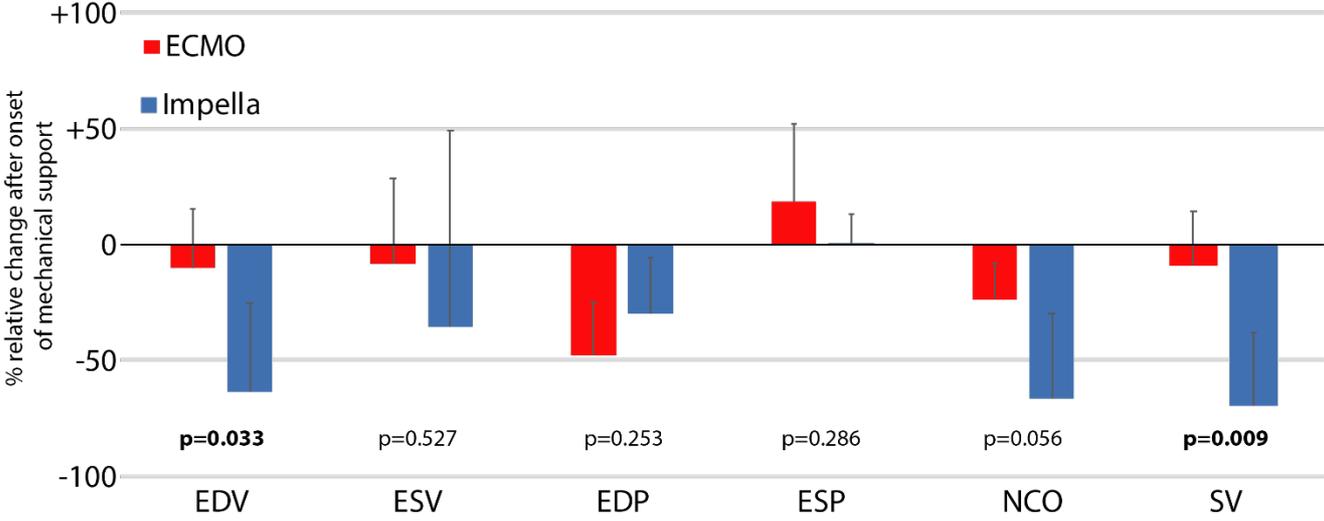
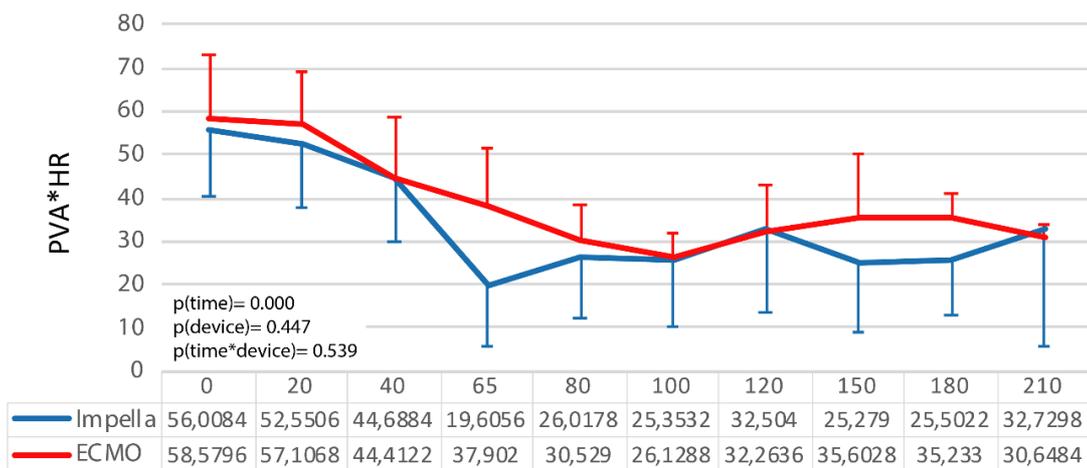
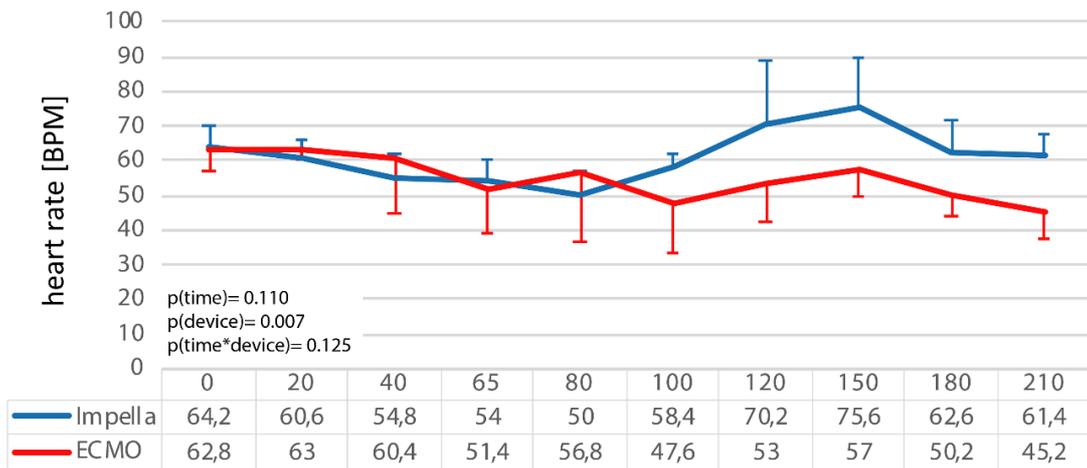
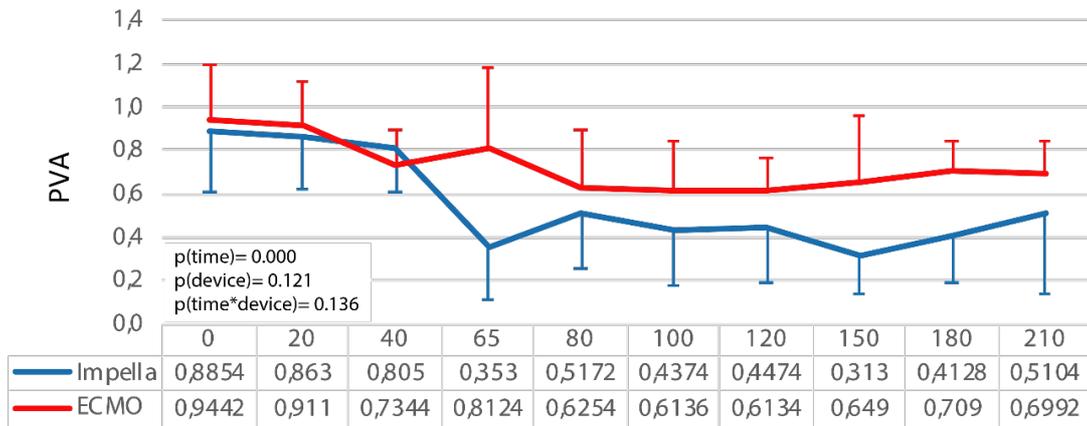


figure 6: myocardial energy consumption: (A) PVA, (B) HR and (C) PVA\*HR



## Tables

Table 1:

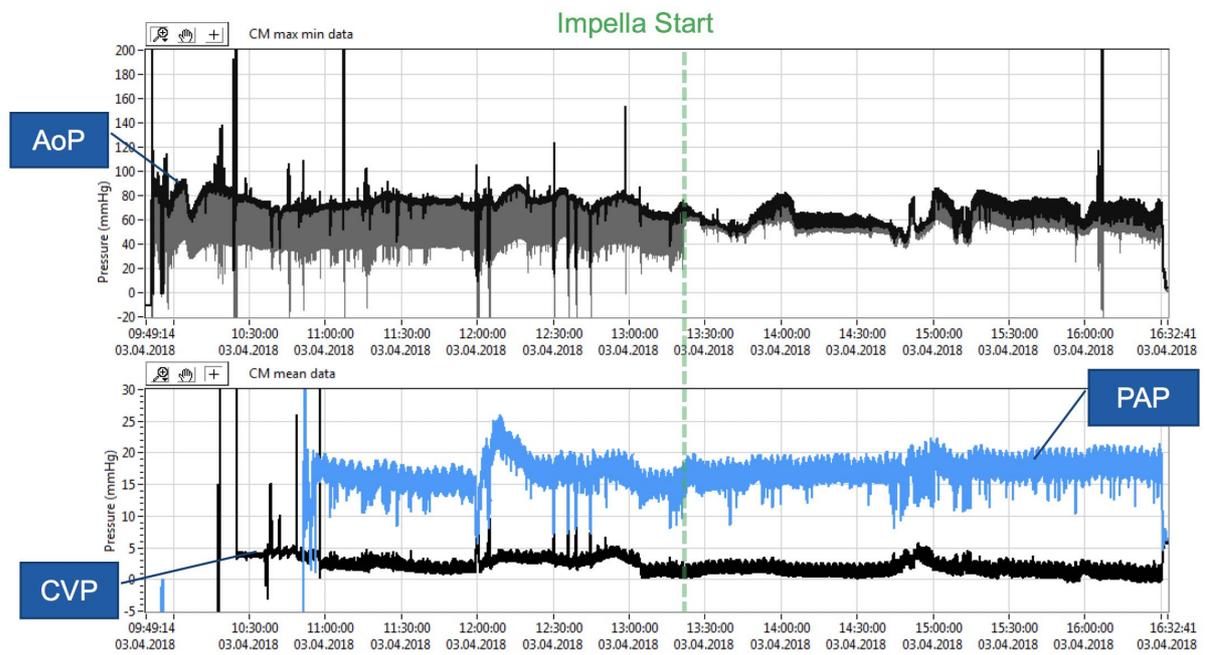
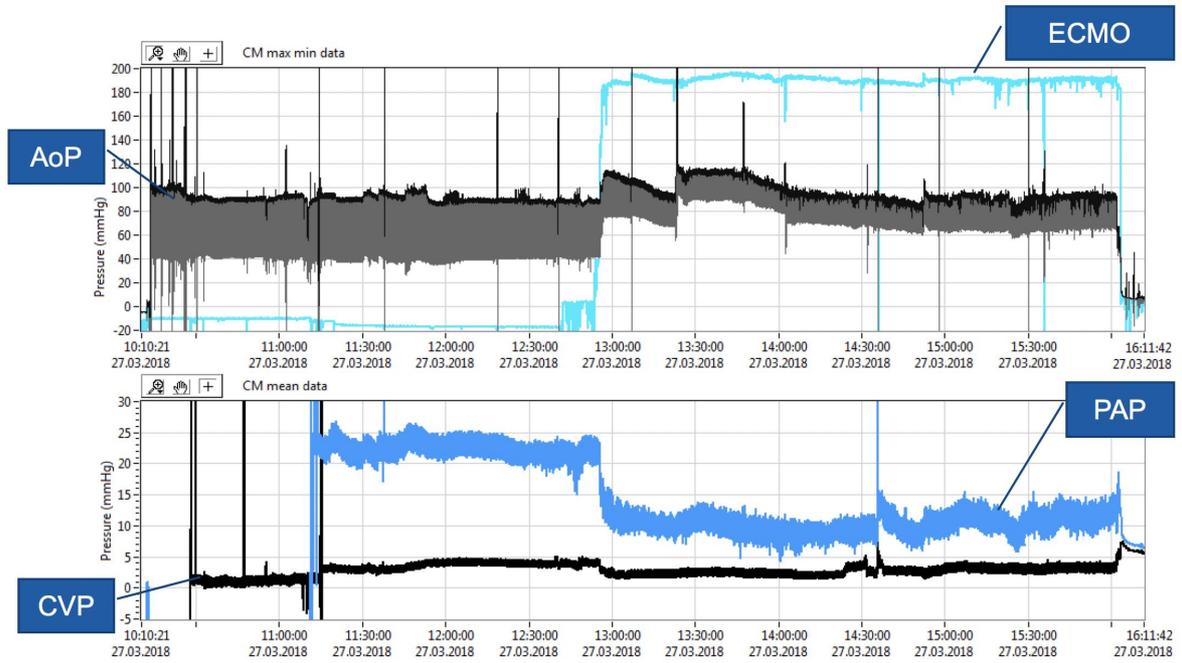
<i>timepoint</i>		<i>infarction</i>	<i>onset of MCS</i>	<i>reperfusion</i>	<i>end of experiment</i>	<i>p-value</i>
<i>parameter</i>	<i>device</i>	<i>(t0)</i>	<i>(t65)</i>	<i>(t100)</i>	<i>(t210)</i>	<i>Time*device</i> <i>(device)</i>
<b>art pH</b>	<i>Impella</i>	7.45±0.02	7.43±0.03	7.43±0.04	7.44±0.02	.315
	<i>ECMO</i>	7.45±0.04	7.41±0.05	7.4±0.05	7.45±0.07	(.621)
<b>art pCO2(mmHg)</b>	<i>Impella</i>	44.86±1.94	44.78±2.47	46.7±4.24	45.52±2.46	.384
	<i>ECMO</i>	43.9±5.74	43.88±1.48	47.46±7.41	43.06±8.07	(.569)
<b>venous cSo2 (%)</b>	<i>Impella</i>	84.0±5.42	77,73±0,95	78,85±3,88	73.1±6.24	.405
	<i>ECMO</i>	83,3±8,32	83.3±8.82	69,14±16.78	69.84±8.51	(.497)
<b>art Lac (mmol/l)</b>	<i>Impella</i>	1.37±0.43	2.23±0.85	2.51±1.05	1.62±0.92	.414
	<i>ECMO</i>	1.36±0.28	3.63±3	2.69±1.79	2.08±1.25	(.474)
<b>CK (U/L)</b>	<i>Impella</i>	4092±4150	5656±3542	9998±6516	28294±22307	.861
	<i>ECMO</i>	2370±2070	2995±1367	4689±2377	15747±9352	(.415)
<b>Hematocrit (%)</b>	<i>Impella</i>	0.37±0.04	0.43±0.06	0.42±0.05	0.42±0.04	.018
	<i>ECMO</i>	0.36±0.04	0.35±0.04	0.36±0.05	0.34±0.04	(.189)
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	<i>Impella</i>	10.88±1.34	12.78±2.18	12.34±1.95	12.14±1.64	.008
	<i>ECMO</i>	10.72±1.2	10.22±1.15	10.7±1.5	9.96±1.1	(.289)
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	<i>Impella</i>	1.49±0.3	1.47±0.26	1.39±0.22	1.43±0.21	.000
	<i>ECMO</i>	1.6±0.43	1.34±0.4	1.39±0.38	1.33±0.34	(.719)
<b>pfHb (mg/dl)</b>	<i>Impella</i>	8.25±4.38	15.75±6,02	19.75±7.23	17.5±9.76	.318
	<i>ECMO</i>	7.0±2.19	10.6±4.32	11.8±6.21	6.25±2.28	(.106)

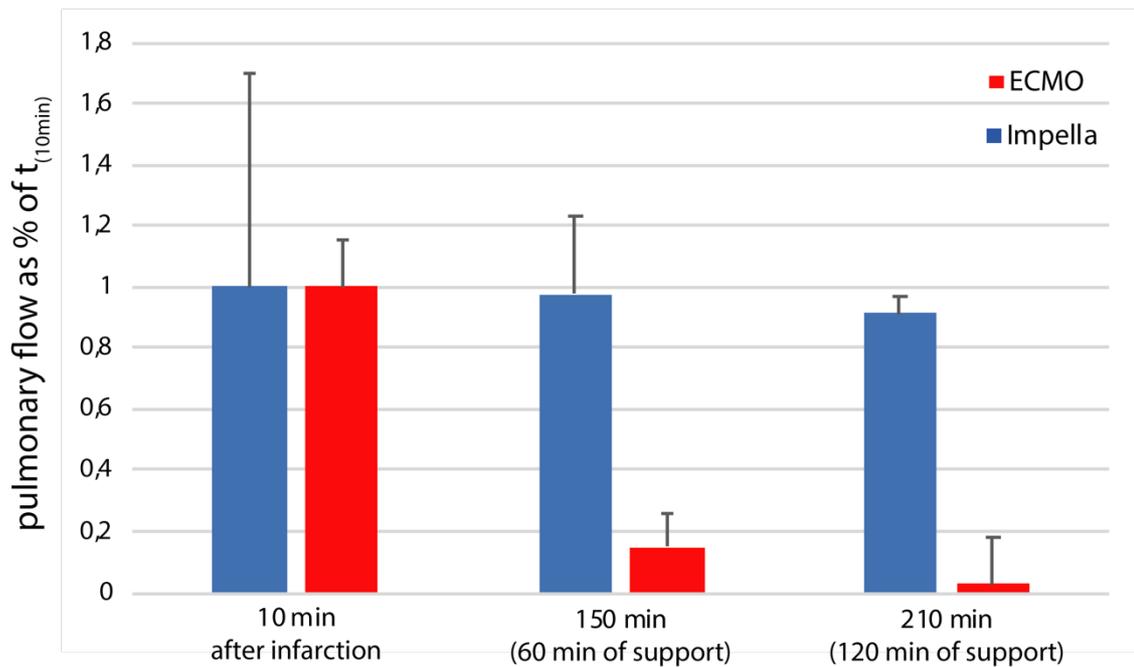
Table 2:

<i>timepoint</i>		<i>baseline</i>	<i>onset of</i>	<i>during</i>	<i>end of</i>	<i>p-value</i>
<i>parameter</i>	<i>device</i>	<i>(t0)</i>	<i>MCS (t65)</i>	<i>(t100)</i>	<i>experiment</i>	<i>time*device</i>
					<i>(t210)</i>	<i>(device)</i>
<b>AOP (mmHg)</b>	<i>Impella</i>	65.8±13.04	73.6±15.73	75.4±14.88	70.8±16.31	.663
	<i>ECMO</i>	58.4±3.07	64.4±15.86	67.4±17.76	61.8±5.04	(.335)
<b>CVP (mmHg)</b>	<i>Impella</i>	3±2.1	2.6±2.73	3.2±3.12	2.2±2.48	.021
	<i>ECMO</i>	2.2±1.94	0.4±2.73	0.2±2.04	0.2±1.97	(.034)
<b>PAP (mmHg)</b>	<i>Impella</i>	18.4±1.36	19.4±5.61	21±6.2	19.2±4.02	.005
	<i>ECMO</i>	17.2±4.07	11.2±3.6	7.8±1.6	6.6±1.96	(.001)
<b>SV (ml)</b>	<i>Impella</i>	70.6±13.69	18.6±19.55	31.6±22.58	33±24.22	.008
	<i>ECMO</i>	82±21.95	64.8±14.77	38.2±9.74	33±9.49	(.094)

Supplemental figure:

S1: exemplary image of hemodynamic course





Supplemental figure 2:

As no direct flow measurement was used during the presented animal series, the presented data is from a preceding series of 5 sheep per group, undergoing the same protocol in an open chest setting where a flow probe was attached to the pulmonary trunc. Normalized to baseline, the bars clearly show the different effect of ECMO vs. Impella on pulmonary flow, up to an effective nullification of flows in 4/5 animals after 120 min of support.

## **TABLES ET INDEX**

## TABLE DES TABLEAUX.

<i>Tableau 1: Paramètres hémodynamiques : Pressions artérielle systémique (P Art), veineuse centrale (PVC) et artérielle pulmonaire (PAP), et volume d'éjection ventriculaire gauche (SV).</i> .....	81
<i>Tableau 2: Pressions et Volumes télédiastoliques et et télésystoliques du ventricule gauche.</i> .....	86
<i>Tableau 3 : Pressions et Volumes Télédiastoliques et Télésystoliques du ventricule gauche normalisés à T0 et à T40.</i> .....	88
<i>Tableau 4: Données mécanico-énergétique du ventricule gauche. EW : Travail externe (éjection), PE : Travail interne (énergie potentielle), PVA : Aire pression-volume, FC : Fréquence cardiaque.</i> .....	91
<i>Tableau 5: Données mécanico-énergétique du ventricule gauche avec normalisation à T0 et à T40. EW : Travail externe (éjection), PE : Travail interne (énergie potentielle), PVA : Aire pression-volume, FC : Fréquence cardiaque.</i> .....	93
<i>Tableau 6: Paramètres biologiques.</i> .....	101
<i>Tableau 7: Gazométries veineuses et artérielles.</i> .....	102

## TABLE DES ILLUSTRATIONS.

<i>Figure 1: Mécanismes physiopathologiques du choc cardiogénique (Hochman from Harrison's Principles of Internal Medicine).</i> .....	13
<i>Figure 2: Variations du débit coronaire au cours de la contraction du ventricule gauche et du ventricule droit.</i> <sup>31</sup> .....	17
<i>Figure 3: Autorégulation du débit coronaire au niveau de l'épicarde et de l'endocarde</i> <sup>31</sup> .....	17
<i>Figure 4: Consommation en oxygène du myocarde</i> <sup>36</sup> .....	19
<i>Figure 5: Relation entre la taille de l'infarctus en fonction de la durée de l'ischémie</i> <sup>40</sup> .....	21
<i>Figure 6: progression de l'infarctus au cours de l'ischémie-reperfusion</i> <sup>40</sup> ....	23
<i>Figure 7: Courbe de Frank &amp; Starling.</i> .....	26
<i>Figure 8: Courbe de compliance du Ventricule Gauche. A: La compliance est déterminée par la pente de l'EDPVR, et diminue avec le remplissage. B: l'infarctus du myocarde (boucle verte) réduit la contractilité myocardique, évaluée par la pente de l'ESPVR</i> <sup>36</sup> .....	26
<i>Figure 9: Courbe Pression - Volume du Ventricule Gauche.</i> .....	34
<i>Figure 10: Représentation schématique d'une ECMO veino-artérielle fémoro-fémorale.</i> .....	41
<i>Figure 11: Représentation schématique des effets de l'Impella (A) et de l'ECMO (B) sur la courbe Pression-Volume</i> <sup>76</sup> .....	42
<i>Figure 12: Représentation schématique d'une Impella (iconographie fournie par ABIOMED).</i> .....	43

Figure 13: Concept du "door to unloading" (Uriel N, J Am Coll Cardiol 201;72(5):569-80) <sup>36</sup> .....	46
Figure 14: Installation de la brebis et monitoring per-procédure.....	52
Figure 15: Thoracotomie antérolatérale gauche. A: Ligature coronaire (2 artères diagonales) sur lacettes. B: Débitmètre sur le tronc commun. C: Débitmètre sur l'artère pulmonaire. D: Catheter dans le sinus veineux coronaire.....	53
Figure 16: Pression artérielle pulmonaire. ....	59
Figure 17: Débit artériel pulmonaire.....	59
Figure 18: Lactates artériels dans les groupes ECMO & Impella à T0 (occlusion coronaire), T1 (démarrage de l'assistance), T2 (reperfusion coronaire) et T3 (sacrifice).....	60
Figure 19: MVO2 dans les groupes ECMO & Impella à T0 (occlusion coronaire), T1 (démarrage de l'assistance), T2 (reperfusion coronaire) et T3 (sacrifice).....	61
Figure 20: Débit coronaire gauche (tronc commun) dans les groupes ECMO & Impella. ....	62
Figure 21: Taille de l'infarctus (%AAR) et de l'aire à risque (% myocarde)..	63
Figure 22: Troponines I et T dans les groupes ECMO & Impella à T0 (occlusion coronaire), T1 (démarrage de l'assistance), T2 (reperfusion coronaire) et T3 (sacrifice).....	63
Figure 23: Protocole expérimental. ....	66
Figure 24: Ponction écho-guidée.....	67
Figure 25: Représentation schématique des accès vasculaires. ....	68
Figure 26: Photographie de l'installation. ....	69

<i>Figure 27: Exemple de Ventriculographie de référence (animal E3).....</i>	<i>70</i>
<i>Figure 28: Coronarographie. A: injection de l'IVA (interventriculaire antérieure) et repérage de la seconde diagonale (Dg2). B: Occlusion coronaire (ballonnet gonflé). C: Reperfusion (dégonflage du ballonnet). Dg1 :Première artère diagonale.....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 29: Coupe de myocarde après procédure de coloration (Bleu Evans + TTC). La zone à risque (AAR) ne se colore pas au bleu, et la zone infarctée prend une coloration blanchâtre. ....</i>	<i>72</i>
<i>Figure 30: monitoring continu per-procédure.....</i>	<i>74</i>
<i>Figure 31: Paramètres hémodynamiques : Pressions artérielle systémique, veineuse centrale et artérielle pulmonaire, et volume d'éjection ventriculaire gauche.....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 32: Evolutions du débit cardiaque natif et du débit d'assistance.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 33: Courbes Pression-Volume et Courbes de pressions aortique, veineuse centrale et ventriculaire gauche illustratives. A: Avant l'occlusion coronaire. B. Après l'occlusion coronaire (phase d'ischémie myocardique). PAo: Pression aortique; PVC: pression veineuse cantrale; PVG: pression intraventriculaire gauche. ....</i>	<i>83</i>
<i>Figure 34: Courbes Pression-Volume et Courbes de pressions aortique, veineuse centrale et ventriculaire gauche illustratives. A: Sous ECMO. B : Sous Impella CP. C : Sous Impella CP, lorsque la décharge totale était obtenue (transitoirement). PAo: Pression aortique; PVC: pression veineuse cantrale; PVG: pression intraventriculaire gauche.....</i>	<i>84</i>
<i>Figure 35: Courbes de Pressions et Volumes Télédiastoliques et Télésystoliques du ventricule gauche.....</i>	<i>85</i>
<i>Figure 36: Courbes des Volumes Télédiastoliques et Télésystoliques du ventricule gauche normalisés à T0 (à gauche) et à T40 (à droite). ....</i>	<i>87</i>

<i>Figure 37: Courbes des Pressions Télédiastoliques et Télésystoliques du ventricule gauche normalisés à T0 (à gauche) et à T40 (à droite).</i> .....	87
<i>Figure 38: Variations des données de la courbe pression volume au démarrage de l'assistance circulatoire.</i> .....	89
<i>Figure 39: Travail externe et travail interne du ventricule gauche.</i> .....	90
<i>Figure 40: Evolution du travail externe et interne du ventricule gauche avec normalisation à T0 (à gauche) et à T40 (à droite).</i> .....	92
<i>Figure 41: Estimation de la consommation en oxygène du myocarde par l'aire pression volume (PVA) et la fréquence cardiaque.</i> .....	94
<i>Figure 42: Estimation de la consommation en oxygène du myocarde par l'aire pression volume (PVA) et la fréquence cardiaque, avec normalisation à T0 et à T40.</i> .....	95
<i>Figure 43: Variation de l'aire pression volume (PVA) et le fréquence cardiaque (FC) au démarrage de l'assistance.</i> .....	96
<i>Figure 44: Photographies des tranches de myocarde du groupe ECMO. E1,2,3,4 &amp; 5 : animal 1,2,3,4 &amp; 5 du groupe ECMO. Tableau rapportant les tailles de l'aire à risque en pourcentage de myocarde et les tailles d'infarctus en pourcentage d'aire à risque (AAR).</i> .....	97
<i>Figure 45: Photographies des tranches de myocarde du groupe Impella. I1,2,3,4 &amp; 5 : animal 1,2,3,4 &amp; 5 du groupe Impella. Tableau rapportant les tailles de l'aire à risque en pourcentage de myocarde et les tailles d'infarctus en pourcentage d'aire à risque (AAR).</i> .....	98
<i>Figure 46: Evaluation de la taille de l'aire à risque (% de myocarde) et de l'infarctus du myocarde (% d'AAR).</i> .....	99
<i>Figure 47: Courbes de Troponines T et I.</i> .....	100

Figure 48: Relation entre la décharge ventriculaire et la réduction de MVO<sub>2</sub>. La réduction de MVO<sub>2</sub> nécessite un découplage complet des pressions ventriculaire gauche et aortique (Burkhoff D, *Interventional Cardiology Review* 2017 ;12(1 Suppl 1) :1-24)..... 106

Figure 49: Courbes individuelles de relation Pression-Volume, réalisées en début de procédures pour évaluer la contractilité et la compliance des coeurs et calibrer la sonde d'impédance. E1,2,3,4 & 5: animaux du groupe ECMO. I 1,2,3,4 &5: animaux du groupe Impella..... 148

Figure 50: Boucles Pression-Volume de l'animal E1 (1er du groupe ECMO).  
..... 149

Figure 51: Boucles Pression-Volume de l'animal E2 (2ème du groupe ECMO). ..... 150

Figure 52: Boucles Pression-Volume de l'animal E3 (3ème du groupe ECMO). ..... 151

Figure 53: Boucles Pression-Volume de l'animal E4 (4ème du groupe ECMO). ..... 152

Figure 54: Boucles Pression-Volume de l'animal E5 (5ème du groupe ECMO). ..... 153

Figure 55: Boucles Pression-Volume de l'animal I1 (1er du groupe Impella).  
..... 154

Figure 56: Boucles Pression-Volume de l'animal I2 (2ème du groupe Impella)..... 155

Figure 57: Boucles Pression-Volume de l'animal I3 (3ème du groupe Impella)..... 156

Figure 58: Boucles Pression-Volume de l'animal I4 (4ème du groupe Impella)..... 157

<i>Figure 59: Boucles Pression-Volume de l'animal I5 (5ème du groupe Impella).....</i>	<i>158</i>
<i>Figure 60: Courbes individuelles du Travail externe (EW) et interne (PE), de l'aire pression-volume (PVA), et de la fréquence cardiaque (FC).....</i>	<i>159</i>
<i>Figure 61: Courbes individuelles des volumes (mL) télédiastoliques (VTDVG) et télésystoliques (VTSVG) et des Pressions (mmHg) Télédiastoliques (PTDVG) et Télésystoliques (PTSVG). .....</i>	<i>159</i>
<i>Figure 62: Courbes individuelles du Travail externe (EW) et interne (PE), de l'aire pression-volume (PVA), et de la fréquence cardiaque (FC), normalisées à T0 (occlusion coronaire). .....</i>	<i>160</i>
<i>Figure 63: Courbes individuelles des volumes (mL) télédiastoliques (VTDVG) et télésystoliques (VTSVG) et des Pressions (mmHg) Télédiastoliques (PTDVG) et Télésystoliques (PTSVG), normalisées à T0 (occlusion coronaire).....</i>	<i>160</i>
<i>Figure 64: Courbes individuelles du Travail externe (EW) et interne (PE), de l'aire pression-volume (PVA), et de la fréquence cardiaque (FC), normalisées à T40 (démarrage de l'assistance). .....</i>	<i>161</i>
<i>Figure 65: Courbes individuelles des volumes (mL) télédiastoliques (VTDVG) et télésystoliques (VTSVG) et des Pressions (mmHg) Télédiastoliques (PTDVG) et Télésystoliques (PTSVG), normalisées à T40 (démarrage de l'assistance).....</i>	<i>161</i>

## INDEX.

### A

AAR .. 9, 22, 60, 66, 75, 100, 101, 102, 181, 203, 204, 205  
ANCHOR..... 122, 169, 170  
Anesthésie.....54, 70  
Area at Risk.....60, 75

### B

ballon de contre pulsion..... 13, 118  
BCPIA.....9, 13, 15, 119  
Biologie.....4, 104  
Boucles Pression-Volume .... 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 206, 207  
Burkhoff ..... 109, 188, 206

### C

Catheter de Conductance.....57, 78  
choc cardiogénique 13, 14, 15, 42, 43, 44, 46, 47, 111, 114, 115, 118, 119, 120, 121, 123, 126, 128, 202  
compliance .22, 29, 30, 33, 34, 35, 38, 39, 152, 202, 206  
conditions de charge .... 17, 19, 20, 22, 31, 32, 53, 86, 107, 111  
Consommation en oxygène 10, 20, 21, 64, 202  
contractilité . 19, 20, 28, 30, 31, 32, 35, 38, 111, 123, 152, 202, 206  
contractilité myocardique....30, 31, 38, 123, 202  
courbe pression-volume .....34, 86

### D

débit cardiaque .32, 33, 36, 42, 84, 85, 204  
Débit coronaire gauche .....65, 203  
débit pulmonaire ..... 116, 127

décharge partielle ..108, 109, 110, 121  
décharge totale .87, 88, 107, 108, 126, 127, 204  
Décharge ventriculaire ..... 48  
door to unloading ....49, 119, 122, 123, 127, 203  
DTU .....9, 50, 121, 127, 166  
dysfonction diastolique 18, 22, 28, 33, 34, 35, 39  
dysfonction systolique..... 22, 28

### E

ECMO .4, 9, 13, 14, 15, 43, 44, 45, 46, 53, 54, 55, 61, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 71, 77, 82, 83, 84, 85, 87, 88, 92, 95, 96, 98, 99, 100, 102, 104, 105, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 126, 127, 128, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 169, 170, 173, 174, 175, 176, 177, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 192, 196, 197, 199, 202, 203, 204, 205, 206  
effet Bowditch ..... 32  
elastance ..... 39, 40  
EW 10, 39, 94, 96, 163, 164, 165, 201, 207

### É

éjection ventriculaire .... 38, 73, 83, 84, 108, 111, 117, 120, 123, 127, 201, 204

### F

FEVG ..... 10, 57, 73, 78  
Flux trans-pulmonaire ..... 116  
Fonction diastolique ..... 34  
Fonction systolique ..... 28

fraction d'éjection..... 32, 38, 39, 73  
Frank ..... 28, 29, 202  
fréquence cardiaque..... 19, 20, 21, 28,  
32, 33, 34, 84, 97, 98, 99, 108, 112,  
113, 116, 127, 163, 164, 165, 205,  
207

## H

hémolyse ..... 45, 47, 104, 107

## I

Impella.. 15, 43, 45, 46, 47, 50, 53, 54,  
61, 63, 64, 65, 66, 69, 74, 76, 82,  
83, 84, 85, 87, 88, 92, 95, 96, 98,  
99, 101, 102, 104, 105, 107, 108,  
109, 110, 112, 113, 114, 116, 119,  
120, 123, 124, 126, 127, 128, 152,  
158, 159, 160, 161, 162, 166, 174,  
177, 178, 179, 180, 181, 182, 183,  
184, 185, 186, 187, 188, 189, 192,  
196, 197, 199, 202, 203, 204, 205,  
206, 207  
Instabilité hémodynamique ..... 82  
ischémie-reperfusion ..... 24, 50

## K

Kapur..... 68, 113

## L

limites du modèle..... 111  
loi de Frank-Starling ..... 28  
loi de Laplace ..... 20, 31, 33

## M

Mécanismes régulateurs ..... 41  
Métabolisme myocardique..... 59  
microcirculation ..... 115, 124  
Monitoring ..... 54, 57, 77  
Monitoring hémodynamique ..... 57  
mortalité.... 13, 48, 117, 118, 120, 123,  
126  
mVO<sub>2</sub>.... 10, 20, 21, 23, 30, 32, 35, 39,  
46, 48, 50, 53, 59, 60, 64, 98, 99,  
107, 108, 110, 111, 112, 113, 114,  
118, 119, 126, 127, 185

## N

NO ..... 10, 19, 32, 40

## O

occlusion coronaire. 17, 22, 53, 54, 63,  
64, 65, 66, 69, 70, 72, 74, 75, 80,  
82, 86, 90, 102, 114, 123, 164, 203,  
204, 207

## P

PE 10, 94, 96, 163, 164, 165, 201, 207  
Perfusion myocardique ..... 17, 115  
Perfusion tissulaire ..... 63  
postcharge .. 28, 30, 31, 35, 38, 39, 40,  
110, 113, 118, 119, 120  
précharge ... 28, 29, 30, 35, 36, 38, 41,  
45, 108, 110, 116, 119, 127  
Pression artérielle ..... 10, 40, 62, 203  
Pression Artérielle Pulmonaire.. 57, 78  
Protocole opératoire ..... 55, 72  
PTDVG ..... 9, 10, 19, 57, 78, 110, 115,  
116, 163, 164, 165, 207  
PTSVG ..... 9, 10, 57, 78, 92, 110, 163,  
164, 165, 207  
pulsatilité..... 17, 40, 41, 118  
PVA 10, 39, 48, 86, 88, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 108, 110, 112, 163, 164,  
165, 177, 184, 185, 187, 195, 201,  
205, 207

## R

réflexe de Bezold-Jarisch ..... 41  
réflexe inversé de Bainbridge ..... 41  
relaxation isovolumétrique .. 34, 37, 39  
Résultats..... 61, 82

## S

Starling ..... 28, 29, 202  
Stroke Volume ..... 11, 28, 57, 78, 177,  
180, 183, 185  
synchronisation..... 28, 33

## T

taille de l'infarctus ... 22, 25, 26, 48, 49,  
50, 53, 60, 80, 108, 112, 113, 114,  
119, 124, 126, 127  
tension pariétale 13, 20, 28, 29, 30, 31,  
33, 41, 115  
Travail cardiaque ..... 39  
travail cardiaque externe ..... 39  
travail cardiaque interne ..... 11, 20, 39  
triphényltétrazolium chloride 60, 75, 80

Troponine .....58, 79  
TTC ..... 11, 60, 75, 80, 180, 204

**V**

venting .....45  
VTDVG9, 11, 28, 57, 78, 87, 163, 164,  
165, 207

VTSVG .....10, 11, 57, 78, 87, 92, 118,  
163, 164, 165, 207

**W**

*wall stress* ..... 115, 185, 189

