



**HAL**  
open science

**Analyse de la faisabilité, efficacité et tolérance d'une assistance monoventriculaire gauche aiguë percutanée par IVAC2L chez le cochon sain et en choc cardiogénique (iVAC-Pig 0,1 et 2)**

Clément Delmas

► **To cite this version:**

Clément Delmas. Analyse de la faisabilité, efficacité et tolérance d'une assistance monoventriculaire gauche aiguë percutanée par IVAC2L chez le cochon sain et en choc cardiogénique (iVAC-Pig 0,1 et 2). Cardiologie et système cardiovasculaire. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2022. Français. NNT : 2022TOU30185 . tel-03989135

**HAL Id: tel-03989135**

**<https://theses.hal.science/tel-03989135v1>**

Submitted on 14 Feb 2023

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

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



# THÈSE

En vue de l'obtention du  
**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**  
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

---

Présentée et soutenue par  
**CLEMENT DELMAS**

Le 17 juin 2022

**Analyse de la faisabilité, efficacité et tolérance d'une assistance  
monoventriculaire gauche aigue percutanée par IVAC2L chez le  
cochon sain et en choc cardiogénique (iVAC-Pig 0,1 et 2)**

---

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **MALADIES METABOLIQUES ET CARDIOVASCULAIRES**

Unité de recherche :

**I2MC - Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires**

Thèse dirigée par  
**Jeanne MIALET-PEREZ et Olivier LAIREZ**

Jury

**M. Alexandre MEBAZAA**, Rapporteur

**M. Sylvain RICHARD**, Rapporteur

**Mme Nadia AISSAOUI**, Examinatrice

**M. Michel GALINIER**, Examineur

**Mme Jeanne MIALET-PEREZ**, Directrice de thèse

**M. Olivier LAIREZ**, Co-directeur de thèse

# REMERCIEMENTS

**Aux membres du Jury :**

**A Mr le Pr Alexandre Mebazaa.** Vous êtes un des plus grands référents au monde dans le domaine de l'insuffisance cardiaque aigue et du choc cardiogénique. Vous me faite l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie. J'espère un jour arriver à publier à vos côtés.

**A Mr le Dr Sylvain Richard.** J'arriverai trop tard pour travailler à vos côtés mais nul doute que je m'appuierai sur l'expérience et les compétences que vous aurez transmises à vos successeurs. Merci d'avoir pris le temps de juger ce travail un peu « hors des clous ».

**Au Dr Jeanne Mialet-Perez,** ma co-directrice de thèse. Merci d'avoir su m'accompagner dans ce travail de thèse complètement différent de ce que tu as pu encadrer jusqu'à ce jour. Merci d'avoir su t'adapter aux fantaisies des cliniciens et d'avoir gardé patience en toutes circonstances. Bonne chance pour tes nouveaux projets et ta nouvelle vie plus au nord.

**Au Pr Olivier Lairez,** mon co-directeur de thèse. Difficile de te décrire en quelques lignes mais je vais essayer. Mon directeur de thèse de médecine, mon directeur de mémoire de spécialité, mon guide de jour comme de nuit dans des endroits parfois improbables mais aussi le parrain de ma fille Olympe. D'une abnégation au travail et d'une exigence qui force le respect mais qui est parfois difficile à suivre. La cardiologie toulousaine a perdu quelqu'un de bien. Prends le temps de vivre pour toi !

**Au Pr Nadia Aissaoui.** Que dire. Hyperactive, ouverte aux autres et aux échanges. Toujours pour aller de l'avant et entrainer avec elle les plus novices. Heureux de te compter dans mes mentors et en espérant que cela continu longtemps.

**Au Pr Michel Galinier.** Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse de science après avoir déjà présidé ma thèse de médecine. Merci pour votre accompagnement pendant toutes ces années.

## **A mes collègues :**

**A Patrick et Géraldine mes deux vétérinaires préférés.** J'ai beaucoup appris avec vous sur le plan clinique et professionnel (résilience ...) mais également sur le plan personnel. Je pense que l'on s'est bien amusé malgré toutes les difficultés rencontrées pour ces manips ! Au plaisir de se revoir pour un verre ou un autre projet.

**A Jean** sans qui ces manips n'auraient pu avoir lieu. Notre chirurgien préféré tant pour ses compétences techniques qu'humaines.

**A Caroline** avec qui je travaille au quotidien. Nous n'avons pas toujours les mêmes approches ou les mêmes points de vue mais le travail en équipe est toujours plus enrichissant. Merci de m'avoir laissé du temps pour finaliser cette thèse.

**A Frank Lezoualc'h** chef d'équipe. Merci pour ton accueil et ton adaptation au clinicien que je suis.

## **A mes proches :**

**A ma beauté Alexandra**, désormais 8 ans de vie commune, 2 mariages et 2 adorables petits bouts qui ont bien grandi : Arthur et Olympe. Tu m'as appris que tout ne se passait pas toujours comme prévu, que marcher sur les rails c'est bien mais qu'en dehors c'est tout aussi enrichissant voire mieux, que les ballons roses avec des confettis cela ne sert à rien mais que c'est quand même joli, et que les chaussures à paillettes c'est vraiment tendance !

**A ma moitié Thomas**, déjà 37 ans de vie commune. Bien trop loin à mon goût mais en si bonne compagnie que cela compense bien le manque. Avec une « remontada » qui réglera toute la famille : vous en premier mais aussi tous les autres.

**A mes parents** sans qui rien n'aurait été possible. Toujours présents dans les moments heureux ou moins plaisants. On en a passé des épreuves mais toujours présents. Base solide d'une vie heureuse en famille. Vous nous avez appris que les limites ne sont pas des ronces mais bien des balises permettant de garder un cap et ainsi de s'épanouir.

**A Mamie, Papi, Opa, Oma** des exemples forts chacun à leur manière qui ont joué et jouent encore un rôle si important pour nous et nos enfants.

**A Henry et Josette** qui font partis de ma vie depuis ... Des soutiens solides et au combien importants. Et des beaux-parents en or.

**A Tatie, Tonton, Domi** base arrière solide depuis toujours.

**A mes copains de toujours, à mes collègues externes, à mes co-internes et co-chefs.**

**A ces équipes paramédicales** avec qui je travaille au quotidien et qui m'ont tant appris.

**A mes mentors** qui m'ont aiguillé, supporté, accompagné : Eric, Francois, Etienne, Meyer, Nadia et tant d'autres.

Bref à toutes les personnes qui font ce que je suis aujourd'hui ;

MERCI

# RESUME

Contexte : Les supports circulatoires mécaniques sont utilisés en cas de choc cardiogénique (CC) réfractaire aux thérapeutiques conventionnelles. Plusieurs dispositifs peuvent être utilisés, mais sont limités par leur disponibilité, leur rapport bénéfice/risque et/ou leur coût.

Objectifs : Étudier la faisabilité, la sécurité et l'efficacité d'un support prolongé par une nouvelle assistance cardio-circulatoire disponible (IVAC2L) chez le cochon.

Méthodes : Les expériences ont été menées sur des porcs mâles, répartis en groupes sains (n=6) ou CC ischémiques (n=4) pour un temps de support médian de 34h et 12h, respectivement. L'IVAC2L a été implanté sous guidage fluoroscopique et échographique sous anesthésie générale. Le CC a été induit par ligature chirurgicale de l'artère interventriculaire antérieure gauche. Une reperfusion homolatérale du membre inférieur a été réalisée avec le système Solopath®. La reperfusion a commencé après 1 heure de support chez les porcs sains et après l'insertion de l'IVAC2L chez les cochons en CC. Les paramètres hémodynamiques et biologiques ont été suivis avant et pendant toute la période de prise en charge dans chaque groupe.

Résultats : La survenue d'une ischémie du membre inférieur homolatéral était systématique chez les porcs sains et en CC en quelques minutes après l'implantation de l'IVAC2L, et pouvait être reversée par la réalisation d'une reperfusion artérielle par le Solopath®, comme en témoigne la normalisation distale de la TcPO<sub>2</sub> et du lactate. Le support par IVAC2L a diminué la pression capillaire pulmonaire (15,3 +/- 0,3 contre 7,5 +/- 0,9 mmHg, p<0,001), augmenté la pression artérielle systolique (70 +/- 4,5 contre 101,3 +/- 3,1 mmHg, p < 0,01) et le débit cardiaque (4,0 +/- 0,3 vs 5,2 +/- 0,6 l/min, p < 0,05) chez les porcs en CC. Cet effet présent dès le début du CC s'est maintenu après 12h d'assistance, sans effet sur la fréquence cardiaque ni sur la pression artérielle pulmonaire. Les arythmies ventriculaires non soutenues étaient fréquentes à l'implantation (50 %). Une hémolyse non significative a été observée sous support chez les porcs en CC. Les saignements étaient fréquents au site d'insertion et/ou opératoire (30%).

Conclusion : Le support prolongé par IVAC2L est faisable et associé à une amélioration hémodynamique significative dans un modèle porcin. Ces données précliniques ouvrent la porte à une étude de l'IVAC2L dans le CC ischémique humain, en gardant à l'esprit la nécessité d'une reperfusion systématique du membre inférieur homolatéral et le risque hémorragique associé.

# ABSTRACT

Background: Mechanical circulatory supports are used in case of cardiogenic shock (CS) refractory to conventional therapy. Several devices can be employed, but are limited by their availability, benefit risk-ratio and/or cost.

Aims: To investigate the feasibility, safety and effectiveness of a long-term support by a new available device (IVAC2L) in pigs.

Methods: Experiments were carried out in male pigs, divided into healthy (n=6) or ischemic CS (n=4) groups for a median support time of 34h and 12h, respectively. IVAC2L was implanted under fluoroscopic and TTE guidance under general anaesthesia. CS was induced by surgical ligation of the left anterior descending artery. An ipsilateral lower limb reperfusion was created with the Solopath® system. Reperfusion was started after 1 hour of support in healthy pigs and upon IVAC2L insertion in CS pigs. Hemodynamic and biological parameters were monitored before and during the whole period of support in each group.

Results: Occurrence of an ipsilateral lower limb ischemia was systematic in healthy and CS pigs in a few minutes after IVAC2L implantation, and could be reversed by the arterial reperfusion, as demonstrated by distal TcPO<sub>2</sub> and lactate normalization. IVAC2L support decreased pulmonary capillary wedge pressure (15.3 +/-0.3 vs 7.5 +/-0.9 mmHg, p<0.001), increased systolic blood pressure (70 +/- 4.5 vs 101.3 +/- 3.1 mmHg, p < 0.01) and cardiac output (4.0 +/- 0.3 vs 5.2 +/- 0.6 l/min, p < 0.05) in CS pigs; at CS onset and after 12h of support, without effects on heart rate or pulmonary artery pressure. Non-sustained ventricular arrhythmias were frequent at implantation (50%). A non-significant hemolysis was observed under support in CS pigs. Bleedings were frequent at insertion and/or operating sites (30%).

Conclusion: Long-term support by IVAC2L is feasible and associated with a significant hemodynamic improvement in a porcine model. These preclinical data open the door for a study of IVAC2L in human ischemic CS, keeping in mind the need for systematic reperfusion of the lower limb and the associated risk of bleeding.

# TABLE DES MATIERES

Abréviations et Acronymes – p 7

Le choc cardiogénique : Etat de l'art – p 9

Une nouvelle assistance potentielle dans le choc cardiogénique : l'IVAC2L – p 76

Modèles animaux existants de choc cardiogénique – p 81

Travail de thèse – p 91

    Choix du modèle et aspects pratiques p - 92

    Partie 1 : Etude ex-vivo p - 94

    Partie 2 : Etude in-vivo p - 99

Conclusion et discussion générale - p 109

Perspectives p - 114

Conclusion p - 116

Annexes p - 117

    Figures

    Etude de pharmacocinétique sous ECMO

Références p - 127



# ABREVIATIONS ET ACRONYMES

- « AVC » ; accident vasculaire cérébral
- « CC » ; choc cardiogénique
- « CEC » ; circulation extracorporelle
- « CPIA » ; contre-pulsion intra-aortique par ballonnet
- « CPO » , cardiac power output = puissance cardiaque
- « DC » ; débit cardiaque
- « ECLS » ; extracorporeal life support
- « ECMELLA » ; association d'une Impella® et d'une ECLS
- « EER » , épuration extrarénale
- « ESC » ; société européenne de cardiologie
- « ETT » ; échographie transthoracique
- « FEVG » ; fraction d'éjection du ventricule gauche
- « IC » ; index cardiaque
- « IDM » ; infarctus du myocarde
- « IM » ; insuffisance mitrale
- « IMC » ; indice de masse corporelle
- « INTERMACS » ; INTERagency registry for Mechanically Assisted Circulatory Support = classification de 1 à 7 de l'insuffisance cardiaque avancée
- « IV » ; intraveineux
- « IVA » ; artère coronaire interventriculaire antérieure
- « IVAC2L » ; assistance monoventriculaire gauche percutanée IVAC 2 litres
- « IVSE » ; intraveineux à la seringue électrique en continu
- « NYHA » ; New York Heart Association = classification de la dyspnée dans l'insuffisance cardiaque
- « OD » ; oreillette droite
- « OG » ; oreillette gauche
- « PAD » ; pression artérielle diastolique
- « PAM » ; pression artérielle moyenne
- « PAP » ; pression artérielle pulmonaire (PAPs, systolique ; PAPd, diastolique ; PAPm, moyenne)
- « PAPI » ; pulmonary artery pressure index = index de pulsatilité artérielle pulmonaire

« PAS » ; pression artérielle systolique

« PCP » ; pression capillaire pulmonaire

« POD » : pression oreillette droite

« PtdVG » ; pression télédiastolique du ventricule gauche

« PVC » ; pression veineuse centrale

« RVS » ; résistances vasculaires systémiques

« SCA » ; syndrome coronarien aigu

« SCAI » ; Société Américaine de Cardiologie interventionnelle

« SIRS » ; syndrome de réponse inflammatoire et systémique

« SVO2 » ; saturation veineuse en oxygène

« TAPSE » , mouvement systolique antérieur de l'anneau tricuspide visualisé en échographie en mode temps-mouvement

« VD » ; ventricule droit

« VG » ; ventricule gauche

« VNI » , ventilation mécanique non invasive

« VMI » , ventilation mécanique invasive

# **LE CHOC CARDIOGENIQUE : ETAT DE L'ART**

Le choc cardiogénique (CC) se définit comme une hypoperfusion des organes secondaire à une altération du débit cardiaque (DC). Il correspond à une forme sévère d'insuffisance cardiaque le plus souvent aiguë dont la principale étiologie reste l'infarctus du myocarde (IDM) et dont le pronostic à court terme reste sombre avec 30 à 50% de décès intra-hospitaliers<sup>i</sup>.

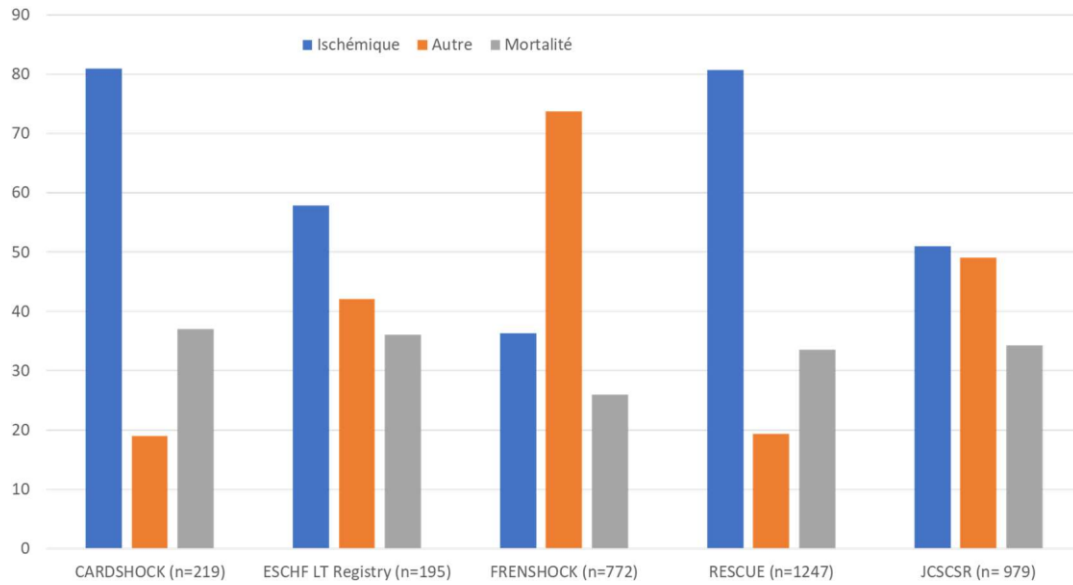
## 1. Epidémiologie du choc cardiogénique

La fréquence du CC reste stable depuis une dizaine d'année car malgré une meilleure prise en charge de ses principales étiologies, un dépistage plus fréquent et précoce explique une prévalence stable à l'hôpital. Alors que les patients mouraient avant leur prise en charge, ils sont désormais pris en charge en préhospitalier et transférés vers les hôpitaux. Ainsi le CC représente 28,4% des étiologies de choc pris en charge en préhospitalier (les autres causes sont représentées par les chocs hypovolémique et/ou hémorragique, anaphylactique et bien évidemment septique)<sup>ii</sup> et 66% des chocs pris en charge en unité de soins intensifs de cardiologie<sup>iii</sup>. Il concerne 2 à 14% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque aiguë en fonction du lieu de prise en charge des patients<sup>iv</sup>. Le CC est ainsi responsable de 6 à 7% des admissions en soins intensifs de cardiologie<sup>v</sup> et de 8% des admissions en réanimation<sup>vi</sup>.

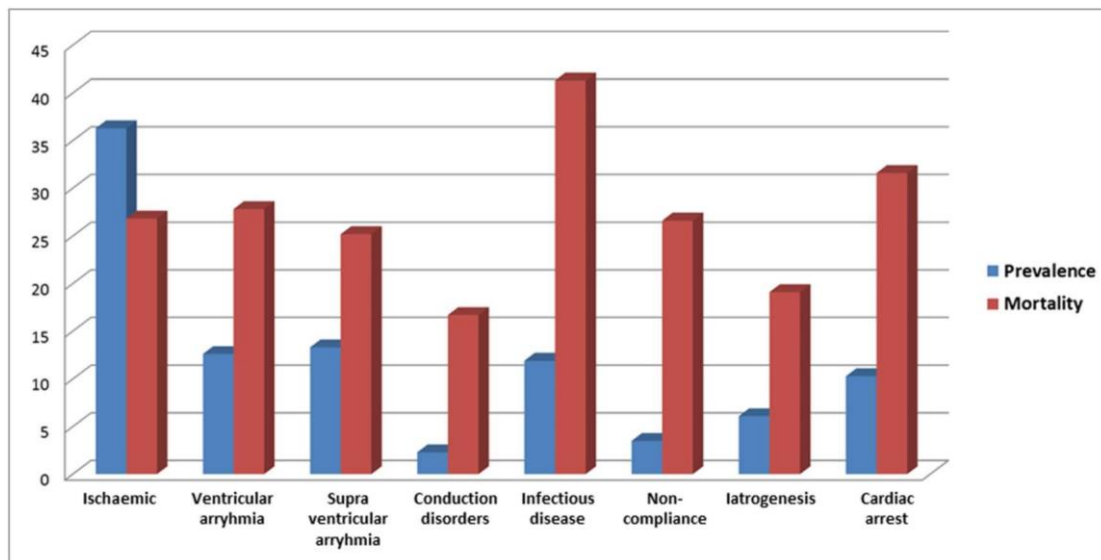
Le CC ischémique est 1,5 à 2 fois plus fréquent chez la femme<sup>vii</sup> probablement du fait d'un diagnostic moins facile et plus tardif de l'IDM chez la femme. Il touche également plus fréquemment les sujets âgés (2,7% des IDM pris en charge en 2010 en France chez les moins de 75 ans versus 6.7% chez les plus de 75 ans)<sup>ix</sup> malgré les avancées réalisées dans le diagnostic et la prise en charge de l'IDM chez les plus âgés. Enfin il semble exister des différences géographiques au sein des pays européens<sup>xxi</sup> mais également entre pays européens et nord-américains.

## 2. Principales Etiologies

L'infarctus du myocarde et ses complications (défaillance ventriculaire gauche, insuffisance mitrale aiguë, communication intra-ventriculaire, arythmies, ...) restent la principale étiologie du CC représentant environ 40 à 60% des cas<sup>xix</sup>. Alors que le CC a longtemps semblé être quasi exclusivement associé à un IDM en voie de constitution ou constitué (>80% des cas de CC décrits il y a encore 10 ans<sup>xviii</sup>), il apparaît que la part des étiologies non-ischémiques est désormais devenue majoritaire même si elles restent probablement encore sous-estimées (*Figure 1*)<sup>xix</sup>. Elles sont représentées par les myocardites aiguës, le syndrome de takotsubo, les intoxications aiguës, les valvulopathies décompensées, les défaillances cardiaques associées au sepsis ou tout simplement l'évolution naturelle d'une cardiopathie avancée aiguë ou chronique<sup>xx</sup>. *La Figure 2* présente les principales étiologies de CC retrouvées dans le registre FRENHOCK que nous avons mené en 2016 en France ayant inclus 772 patients au sein de 48 centres sur une période de 6 mois<sup>xxi</sup>.



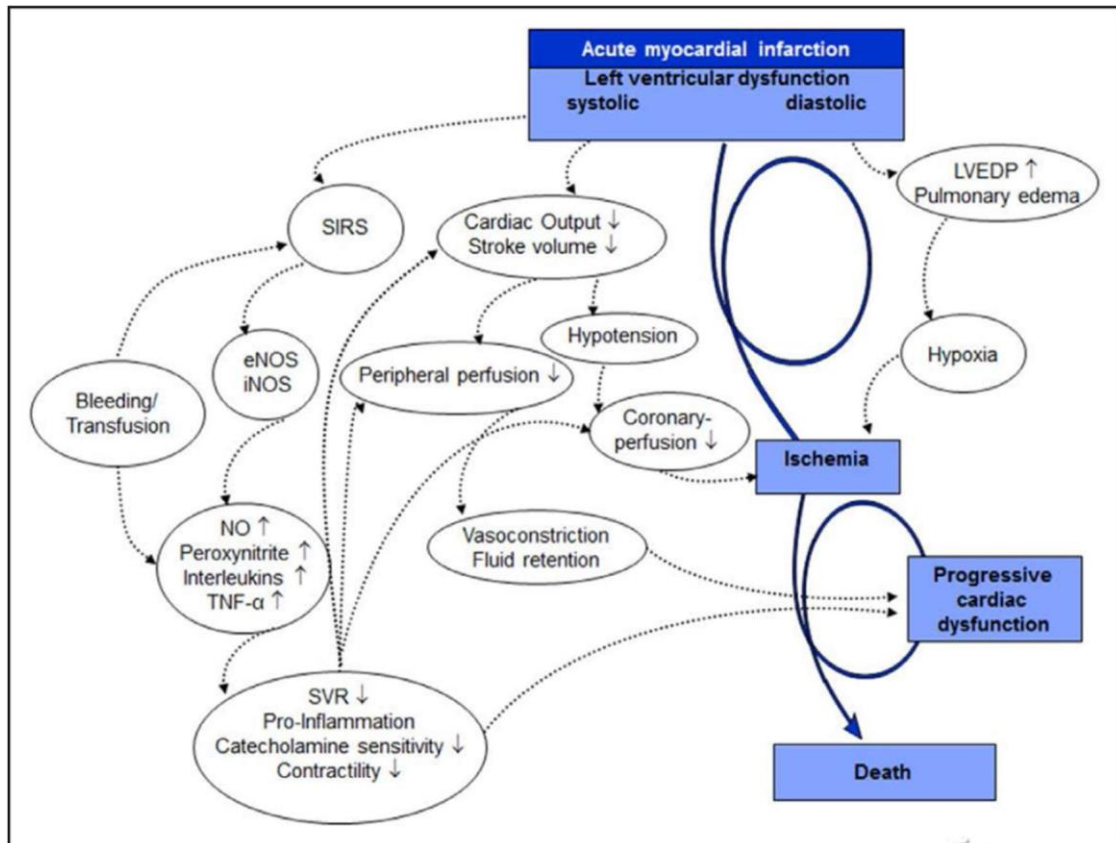
**Figure 1 : Prévalence (%) du choc cardiogénique ischémique (bleu) et du choc cardiogénique non-ischémique (orange) dans les séries de choc cardiogénique toutes causes confondues publiées. La mortalité précoce (intra-hospitalière ou à J30 selon les séries) est également présentée (% en gris). Le nombre de patients est présenté à côté de l'acronyme de l'étude entre parenthèses. Etude CARDSHOCK<sup>xxii</sup> ; ESCHF LT registry<sup>xxiii</sup> ; FRENDSHOCK registry<sup>xxiv</sup> ; RESCUE registry<sup>xxv</sup> ; JCSCSR registry<sup>xxvi</sup>**



**Figure 2 : Facteurs déclenchant du choc cardiogénique (bleu) et mortalité associée (rouge) dans le registre FRENDSHOCK (n=772)<sup>xxvii</sup>. A noter que pour chaque patient, 1 à 3 facteurs déclenchant pouvaient être rapportés par l'investigateur local.**

### 3. Physiopathologie du choc cardiogénique

Le CC est une hypoperfusion avec hypoxie tissulaire secondaire à une chute du débit cardiaque initialement sans hypovolémie ni vasoplégie le différenciant des autres types de choc. Cette chute de débit cardiaque est secondaire à plusieurs déterminants associés qui se conjuguent et s'auto-aggravent : une dysfonction systolique, une dysfonction diastolique, un syndrome de réponse inflammatoire et systémique (SIRS) et une congestion (Figure 3).



**Figure 3 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la constitution, l'entretien et l'aggravation du choc cardiogénique ischémique.**<sup>xxviii</sup> LVEDP ; pression télédiastolique du ventricule gauche ; SIRS, syndrome de réponse inflammatoire et systémique

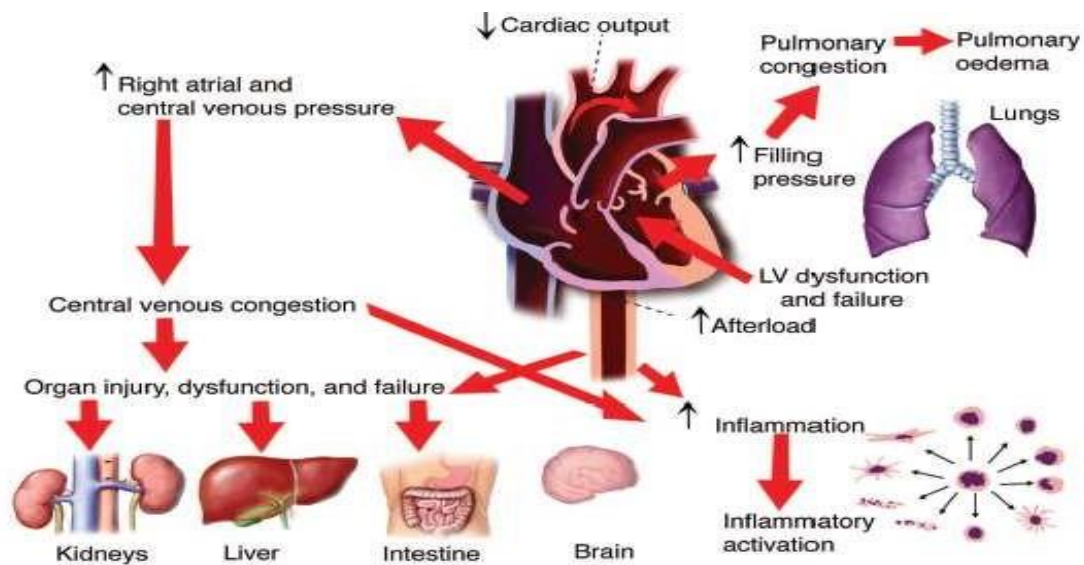
Classiquement la chute du DC est en lien avec une altération marquée initiale de la fonction systolique du ventricule gauche. Ainsi dans le cas d'un CC ischémique sur occlusion du tronc commun gauche, il est aisé de comprendre qu'il existe une ischémie étendue de myocarde à l'origine d'une altération de la fonction systolique du ventricule gauche (VG), d'une chute du volume d'éjection systolique du VG et donc du DC. L'altération du DC étant responsable d'une majoration de l'hypoperfusion coronaire et de l'ischémie myocardique ne faisant qu'aggraver la dysfonction myocardique. De plus elle sera responsable d'une hypotension périphérique initialement compensée par la vasoconstriction périphérique à l'origine de l'hypoperfusion des organes périphériques et de leur défaillance. Cette dysfonction systolique du VG est classiquement évaluée grâce à la mesure de la

fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) même si celle-ci est imparfaite car dépendante de la fréquence cardiaque, du statut valvulaire et des volumes ventriculaires.

Mais comme suggéré par les analyses de l'étude SHOCK<sup>xxxix</sup> puis de FRENDSHOCK<sup>xxx</sup>, un certain nombre de patients (>15-20%) ont une FEVG quasiment normale ne pouvant expliquer cet état de choc<sup>xxxi</sup>. Plusieurs mécanismes peuvent être en jeu isolément ou en association et expliquer la survenue du CC : une anomalie de circulation intracardiaque (valvulopathie sévère fuyante ou obstructive, cardiopathie obstructive, ...), une anomalie du remplissage cardiaque chronique décompensée dite dysfonction diastolique (cardiopathie restrictive ou infiltrative, cardiopathie post-hypertensive, ...), ou encore une atteinte du ventricule droit (infarctus du ventricule droit, embolie pulmonaire). Dans tous les cas une dysfonction diastolique aiguë survient précocement en cas d'ischémie myocardique et va être responsable d'un trouble du remplissage ventriculaire à l'origine d'une élévation des pressions de remplissage du VG transmise en amont au niveau des capillaires pulmonaires. L'augmentation de la pression capillaire pulmonaire (PCP) expliquera une aggravation de l'hypoxie tissulaire du fait de l'œdème pulmonaire généré entravant l'hématose pulmonaire. Ainsi la dysfonction diastolique associée participera directement à l'aggravation de l'hypoxie tissulaire et des défaillances d'organes.

Par ailleurs, il est important de souligner l'implication d'un syndrome de réponse inflammatoire et systémique (SRIS)<sup>xxxii</sup>, retrouvé chez plus de 25% des patients en CC et lié à des processus inflammatoires peu spécifiques en lien avec l'étendue de la nécrose myocardique, ou encore en rapport avec des translocations bactériennes secondaires<sup>xxxiii</sup>. Ce SIRS est prédominant dans le cas très particulier du CC post arrêt cardio-circulatoire récupéré dont la physiopathologie complexe laisse une grande part à la vasoplégie. Mais ce SIRS apparaît également dans l'ensemble des CC le plus souvent secondairement, parallèlement à l'apparition et à l'aggravation des souffrances d'organes à l'origine de relargages de cytokines pro-inflammatoires.

Enfin récemment la congestion en elle-même a pu être décrite comme un déterminant majeur de l'aggravation du CC (*Figure 4*)<sup>xxxiv</sup>. La congestion pulmonaire décrite plus haut était déjà bien connue pour sa participation à l'hypoxémie sanguine, mais l'augmentation des pressions veineuses au sein des organes centraux et périphériques que sont le cerveau, les reins, le foie ou le tube digestif semble également jouer un rôle majeur. Ainsi cette congestion s'oppose à la perfusion artérielle de ces organes par opposition à la pression artérielle de perfusion, phénomène bien connu et décrit dans le rein. Cette congestion d'organe a pu également être corrélée à l'inflammation locale et systémique participant secondairement à l'aggravation du CC par le SIRS induit.



**Figure 4 : Implications physiopathologiques de la congestion gauche et droite dans l'aggravation du choc cardiogénique toutes causes confondues.<sup>xxxv</sup>**

Tous ces facteurs concourent parallèlement à une auto-aggravation de la situation par inadéquation entre demande et apports en oxygène au niveau du myocarde, mais également au niveau des différents organes (reins, foie, cerveau, système digestif) aboutissant à un tableau de défaillance multiviscérale puis au décès<sup>xxxvi</sup>. Ainsi le tableau physiopathologique du CC initialement pur devient rapidement plus complexe nécessitant une approche spécialisée abordant ces différents déterminants.

#### **4. Différentes présentations hémodynamiques et cliniques**

Le CC dans sa forme classique, associe un bas débit cardiaque avec une élévation des pressions de remplissage VG et des résistances vasculaires systémiques (RVS) élevées. C'est la forme dite « froide et humide » en haut à gauche de la *Figure 5*. Les patients se présentent alors avec une pression artérielle basse avec tachycardie réactionnelle, une dyspnée liée à un tableau plus ou moins sévère d'œdème aigu du poumon et des signes de malperfusion avec confusion, oligurie et marbrures. Le CC se présente souvent sous forme d'une défaillance monoventriculaire gauche isolée ou prédominante dans plus de 50% des cas<sup>xxxvii</sup>. C'est l'exemple classique de l'IDM antérieur étendu avec atteinte VG quasi exclusive souvent pris pour exemple.

Mais le CC peut se présenter également sous une forme dite mixte ou s'associer un bas débit cardiaque, des pressions de remplissage élevées et une vasoplégie du fait du SIRS important présent d'emblée (cas des larges lyse cellulaires myocardiques par exemple) ou apparaissant secondairement



(SIRS inflammatoire par bas débit tissulaire notamment digestif ou SIRS infectieux par translocations bactériennes secondaires). Ce cas est décrit en bas à gauche de la *Figure 5*.

		Volume Status	
		Wet	Dry
Peripheral Circulation	Cold	Classic Cardiogenic Shock (↓CI; ↑SVRI; ↑PCWP)	Euvolemic Cardiogenic Shock (↓CI; ↑SVRI; ↔PCWP)
	Warm	Vasodilatory Cardiogenic Shock or Mixed Shock (↓CI; ↓/↔SVRI; ↑PCWP)	Vasodilatory Shock (Not Cardiogenic Shock) (↑CI; ↓SVRI; ↓PCWP)

**Figure 5 : Différents profils hémodynamiques de choc cardiogénique qu'elle qu'en soit son étiologie initiale<sup>xxxix</sup>.** CI : index cardiaque ; PCWP, pression capillaire pulmonaire ; SVRI, résistances vasculaires systémiques indexées

Enfin il existe une forme de choc cardiogénique dite euvolémiq ue qui associe un bas débit cardiaque, des résistances vasculaires élevées mais une euvolémie et des pressions ventriculaires normales ou basses. Ce cas est décrit en haut à droite de la *Figure 5*. C'est l'exemple notamment des patients insuffisants cardiaques chroniques sous traitements diurétiques au long cours à l'occasion de pertes hydriques importantes (surdosage diurétiques, diarrhées profuses, vomissements, fièvre, ...).

Il est important de noter que les défaillances biventriculaires et ventriculaires droites isolées sont fréquentes d'autant plus lorsque l'on s'intéresse à l'ensemble des étiologies de CC. Grâce à une large série de 782 patients en CC, *Thayer et al* retrouvait 50% de défaillances biventriculaires, 24% de défaillances mono-VG isolées et 8% de défaillances droites isolées. Les 18% restant étaient classés en choc cardiogénique euvolémiq ue en se basant sur une évaluation hémodynamique invasive par cathétérisme droit (seuils utilisés > 12mmHg de pression de l'oreillette droite (POD) pour définir la défaillance droite et > 18mmHg de PCP pour définir la défaillance gauche). Plus le CC était sévère plus il existait une prédominance des atteintes droites ou biventriculaires dans cette série.

Par ailleurs, il existe une différence de présentation clinique, biologique et hémodynamique en fonction de l'étiologie du CC. Ainsi si l'on compare les deux étiologies les plus fréquemment rencontrées en pratique à savoir le CC ischémique à la phase aigue d'un IDM et le CC sur décompensation d'insuffisance cardiaque chronique, il apparait que les CC ischémiques touchent des patients souvent plus âgés avec des DC et des FEVG moins altérées, des atteintes rénales et hépatiques moins marquées mais des résistances vasculaires plus altérées<sup>xl</sup>. Par ailleurs, il est évident qu'en cas

de CC secondaire à un trouble du rythme (tachycardie ventriculaire ou fibrillation atriale) ou d'un trouble de la conduction (dysfonction sinusale ou bloc atrioventriculaire complet), on observera des fréquences cardiaques totalement différentes (élevées dans le premier exemple ou au contraire extrêmement basses dans le deuxième).

Enfin récemment, l'analyse par intelligence artificielle de 2 larges cohortes internationales pour un total de 1959 patients en CC, a permis de révéler 3 présentations phénotypiques différentes homogènes (*Table 1*) : CC non congestif (10 à 30%), CC cardio-rénal (30 à 45%) et CC cardio-métabolique (52 à 56%) reproductibles entre les différentes cohortes et de pronostics différents (pronostic plus sombre pour le phénotype III dit cardiométabolique) laissant envisager une approche thérapeutique potentiellement ciblée à l'avenir<sup>xli</sup>.

Characteristics	Cluster/Phenotype I "Noncongested" CS	Cluster/Phenotype II "Cardiorenal" CS	Cluster/Phenotype III "Cardiometabolic" CS
Mean age, y	≈60	≈70	≈65
Comorbidities	Few	DM2, CKD, hypertension...	Few
Blood pressure	↓	↓	↓↓
Congestion	None	Left ventricular	Right ventricular
Heart rate	↔	↔	↑↑
Hemoglobin	↔	↓	↔
Transaminases	↔	↔	↑↑
Lactate	↔ or ↑	↓	↑↑
Kidney function	↔	↓↓	↓

**Tableau 1 : Principales caractéristiques des 3 phénotypes de choc cardiogénique décrits à partir de 3 cohortes internationales (2 de chocs cardiogéniques ischémiques et 1 de chocs cardiogéniques sur insuffisance cardiaque préalable) pour un total de 1959 patients<sup>xliii</sup>. CKD, insuffisance rénale chronique ; CS, choc cardiogénique ; DM2, diabète de type 2.**

## 5. Evolution de la définition<sup>xliiii</sup>

Les critères classiques utilisés pour définir le choc cardiogénique chez l'homme associent (1) une hypotension artérielle systolique < 90mmHg ou la nécessité de traitements vasopresseurs/inotropes pour maintenir cette pression artérielle systolique (PAS), (2) une congestion pulmonaire ou une élévation des pressions intra-ventriculaires gauches et (3) une malperfusion d'organe clinique et/ou biologique. La *Table 2* présente les différentes définitions utilisées jusqu'à récemment dans les recommandations européennes et américaines et dans les études randomisées réalisées dans le CC (TRIUMPH<sup>xliv</sup>, IABPSHOCK2<sup>xlv</sup> et CULPRITSHOCK<sup>xlvi</sup>).

Alors que les premières définitions exigeaient la réalisation de mesures invasives des pressions intra-cardiaques et des débits droits, les plus récentes peuvent se baser sur des mesures uniquement non-invasives facilitant leur application clinique (clinique, échographie pulmonaire et cardiaque

notamment). Un autre écueil de ces définitions antérieures repose sur le fait qu'elles ne s'adressent qu'aux CC ischémiques et sur défaillance mono-ventriculaire gauche puisque n'est considéré que la PCP reflet de la pression télé-diastolique du VG (PtdVG). Ainsi sont laissés de côté les défaillances biventriculaires ou monoventriculaires droites. Dès lors, notre groupe a pu proposer une nouvelle définition (définition FRENSHOCK<sup>xlvii</sup>) plus simple permettant de poser le diagnostic de CC sur des éléments uniquement cliniques ou en intégrant des paramètres biologiques et/ou d'imagerie et/ou invasifs. Cette définition nécessite la présence de 3 critères (1) un critère de bas débit cardiaque défini sur la PAS ou le débit cardiaque, (2) un critère de surcharge gauche et/ou droite et (3) un critère de malperfusion comme décrit dans la *Table 3*.

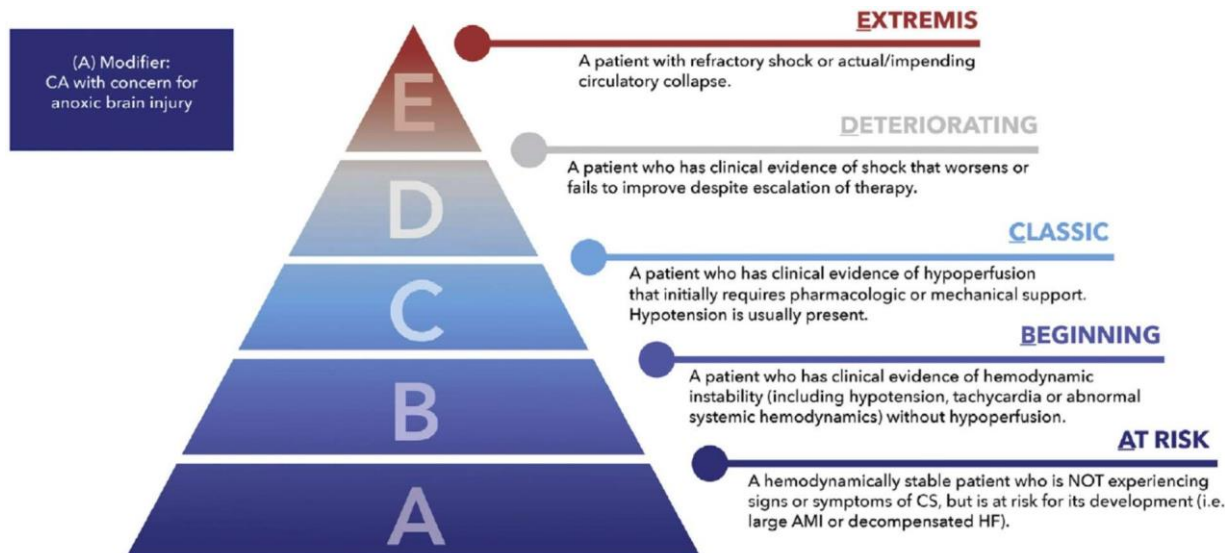
SHOCK <sup>13</sup>	TRIUMPH <sup>14</sup>	IABP-SHOCK II <sup>8</sup>	CULPRIT-SHOCK <sup>9</sup>	ESC heart failure guidelines <sup>15</sup>
I. a. SBP <90 mmHg for ≥30 min or b. Support to maintain SBP ≥90 mmHg and II. Endorgan hypoperfusion (urine output <30 mL/h or cool extremities and heart rate >60 b.p.m.) III. Haemodynamic criteria <sup>a</sup> : a. CI of ≤2.2 L/min/m <sup>2</sup> and b. PCWP ≥15 mmHg	I. Patency of IRA spontaneously or after PCI II. Refractory cardiogenic shock >1 h after PCI with SBP <100 mmHg despite vasopressors (dopamine ≥7 µg/kg/min or norepinephrine or epinephrine ≥0.15 µg/kg/min) III. Endorgan hypoperfusion IV. Clinical or haemodynamic criteria for elevated left ventricular filling pressure V. LVEF <40%	I. SBP <90 mmHg for ≥30 min or catecholamines to maintain SBP >90 mmHg and II. Clinical pulmonary congestion and III. Impaired endorgan perfusion with at least one of the following criteria: a. Altered mental status b. Cold/clammy skin and extremities c. Urine output <30 mL/h d. Lactate >2.0 mmol/L	I. Planned early revascularization by PCI II. Multivessel coronary artery disease defined as >70% stenosis in at least two major vessels (≥2 mm diameter) with identifiable culprit lesion III. a. SBP <90 mmHg for >30 min or b. Catecholamines required to maintain SBP >90 mmHg IV. Pulmonary congestion V. Impaired organ perfusion with at least one of the following criteria: a. Altered mental status b. Cold/clammy skin and extremities c. Urine output <30 mL/h d. Lactate >2.0 mmol/L	SBP <90 mmHg with adequate volume and clinical or laboratory signs of hypoperfusion <i>Clinical hypoperfusion:</i> Cold extremities, oliguria, mental confusion, dizziness, and narrow pulse pressure. <i>Laboratory hypoperfusion:</i> Metabolic acidosis Elevated lactate Elevated creatinine

**Tableau 2: Principales définitions du choc cardiogénique utilisées dans des études cliniques interventionnelles (SHOCK, TRIUMPH, IABP-SHOCK II, CULPRIT-SHOCK) et recommandation du groupe insuffisance cardiaque de la société européenne de cardiologie<sup>xlviii</sup><sup>xlix</sup>. ESC, European Society of Cardiology ; IRA, artère coronaire coupable ; LVEF, fraction d'éjection du ventricule gauche ; PCI, angioplastie coronaire percutanée ; PCWP, pressions capillaires pulmonaires ; SBP, pression artérielle systolique**

Component	Criteria
Low cardiac output	SBP < 90 mmHg or need for vasopressors/inotropes to maintain SBP > 90 mmHg CI < 2.2 L/min/m <sup>2</sup> (by echocardiography and/or invasive haemodynamic evaluation with right heart catheterization)
Right and/or left overload	Clinical assessments (dyspnoea, rales and crepitations, jugular venous distension and/or abdominojugular test, oedema) Biological tests (NT-proBNP > 900 pg/mL and/or BNP > 400 pg/mL) Radiology (overload signs on chest X-ray and/or chest tomodensitometry) Echocardiography (E/A > 2 if LVEF < 45% or E/Ea > 13 if LVEF normal; or sPAP > 35 mmHg and/or E deceleration time < 150 ms and/or Ap-Am > 30 ms and/or E/Vp ≥ 2.5) Invasive haemodynamic evaluation with right heart catheterization (PCWP > 15 mmHg and/or mPAP > 25 mmHg)
Organ malperfusion	Clinical (oliguria < 0.5 mL/kg/h, confusion, cold/clammy skin and extremities and/or marbling) Biology (lactate > 2 mmol/L, metabolic acidosis, liver insufficiency and/or renal failure)

**Tableau 3 : Définition FRENSHOCK du choc cardiogénique<sup>i</sup>. Afin d'être considéré en choc cardiogénique le patient devait présenter au moins un critère de chaque composante (critère hémodynamique + critère de surcharge + malperfusion d'organe). CI, index cardiaque ; LVEF, fraction d'éjection du ventricule gauche ; PAP, pression artérielle pulmonaire ; PCWP, pression capillaire pulmonaire ; SBP, pression artérielle systolique**

Plus récemment, la Société Américaine de Cardiologie Interventionnelle (SCAI) a proposé en 2019<sup>ii</sup> une définition et une classification de la sévérité du choc cardiogénique en stade « A : à risque », puis « B : CC débutant ou pré-choc », puis stade « C : CC classique » puis « D : CC se détériorant » et enfin au stade « E : CC extrême » (Figure 6). Cette classification tient compte de la profondeur et de l'évolution du CC mais également d'un élément majeur à savoir la survenue d'un arrêt cardiaque récupéré dans la prise en charge initiale<sup>iii</sup>. Malgré ses limites inhérentes à sa création initiale pour le CC ischémique uniquement, à la nécessité d'inclure des éléments évolutifs des patients, ou encore aux difficultés rencontrées pour classer certains patients (patients sous assistance cardio-circulatoire et post arrêt cardiaque notamment), elle a pu être utilisée sous une forme simplifiée par certains avec succès lors de sa validation dans des séries rétrospectives<sup>liii</sup>. Secondairement, elle a pu être validée de manière prospective dans le CC ischémique puis toutes causes confondues<sup>liv</sup> et s'est rapidement imposée comme la référence pour classer le CC quel que soit la présentation initiale, le phénotype du CC ou encore le lieu initial de prise en charge des patients. Tout récemment, elle vient d'être révisée et validée par l'ensemble des sociétés savantes américaines et européennes impliquées dans la prise en charge des patients en CC (sociétés de cardiologie, de chirurgie cardiaque et de réanimation)<sup>lv</sup>.



**Figure 6 : Classification révisée en 2022 du choc cardiogénique selon la société américaine de cardiologie interventionnelle<sup>vi</sup>.** AMI, infarctus du myocarde ; CS, choc cardiogénique ; HF, insuffisance cardiaque ; SCAI, société américaine de cardiologie interventionnelle

## 6. Présentation initiale du CC

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, moins de 40% des patients se présentent avec un CC à l'admission hospitalière que ce soit pour les chocs d'origine ischémique ou non ischémique<sup>lvii</sup>. Ainsi la majorité des patients présenteront leur CC en cours d'hospitalisation d'où l'intérêt de la classification SCAI définissant le stade « A » (« à risque ») permettant d'envisager une surveillance rapprochée de ces patients voire un traitement prophylactique.

Pour les patients présentant un IDM en voie de constitution, Auffret.V et al ont pu récemment mettre en évidence 11 critères associés à un risque majoré de survenue de CC ischémique intra-hospitalier grâce à une cohorte de 6838 patients validée par une seconde cohorte de 2208 patients<sup>lviii</sup>. Ces critères regroupent un âge > 70ans, un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC ou AIT), un arrêt cardiaque initial, un IDM antérieur, un délai entre le premier contact médical et l'angioplastie > 90min, une surcharge pulmonaire définie par la classe Killip, une PAS < 125mmHg, une glycémie > 10mmol/L, une lésion coupable du tronc commun gauche et un flux post revascularisation < Timi3. Le score ORBI permet alors facilement d'estimer le risque de présenter un CC intra-hospitalier pour chaque patient grâce à un calculateur disponible sur internet. Ce score a depuis été validé dans une population argentine de 424 syndromes coronariens aigus (SCA) avec sus-décalage du segment ST (STEMI) avec une AUC de 0.8 (0,73-0,87 IC95%, p < 0,001) confirmant ses capacités prédictives en pratique<sup>lix</sup>. Dès lors cela laisse imaginer la possibilité d'adapter les modalités de surveillance (service usuel ou soins intensifs par exemple) mais également les thérapeutiques prophylactiques à mettre en

œuvre (assistance circulatoire précoce ?) en fonction du risque estimé de survenue de CC pour chaque patient.

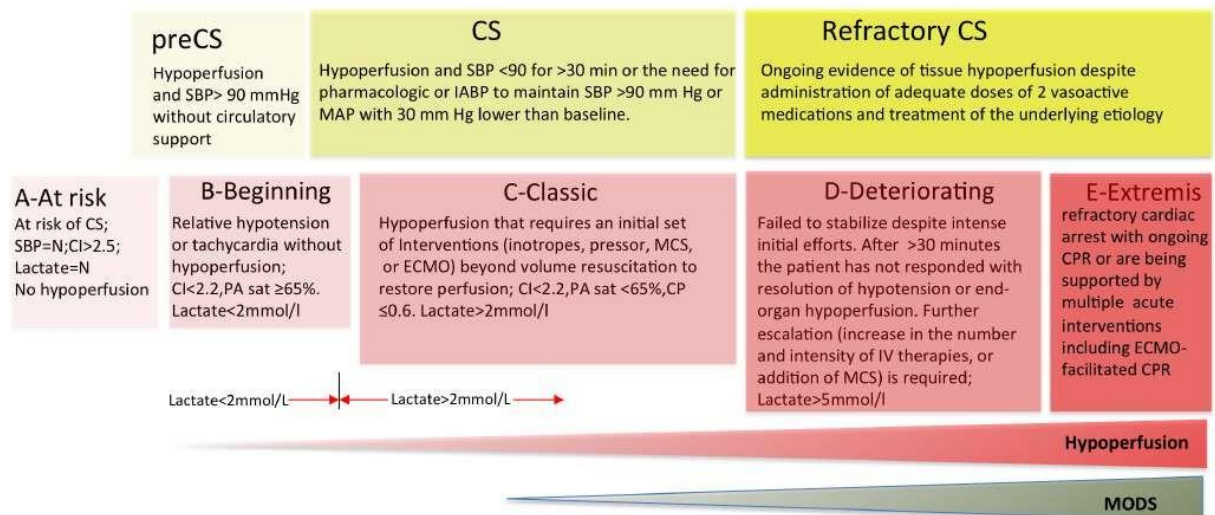
La notion de choc réfractaire ou « stade E » de la classification SCAI est par ailleurs très importante car elle signe un CC profond échappant aux thérapeutiques mises en œuvre ou se présentant d'emblée par une forme cataclysmique (instabilité hémodynamique majeure voire arrêt cardio-circulatoire) au pronostic effroyable justifiant d'une prise en charge agressive urgente.

## **7. Concept d'évolution du choc cardiogénique**

Alors que le CC a été initialement considéré comme un état fixé à un instant donné, il est désormais clair qu'il s'agit d'une situation évolutive de différentes formes de sévérité allant du bas débitcardiaque isolé, à l'hypoperfusion modérée, au choc constitué voire à un état de choc profond avec défaillance multiviscérale associée<sup>k</sup>.

La notion de pré-CC est récemment apparue<sup>lxi</sup> et a été définie par l'association d'une hypoperfusion sans hypotension et sans support circulatoire pour la société européenne de cardiologie (ESC)<sup>lxii</sup>. La Société Américaine de Cardiologie interventionnelle (SCAI) a elle défini les stades dits « A : à risque » et les stades dits « B : débutants » définis par une hypotension relative ou une tachycardie sans hypoperfusion avec index cardiaque  $< 2.2\text{l/min/m}^2$  sans élévation du lactate<sup>lxiii</sup>. La Figure 7 ci-dessous met en parallèle les deux approches européennes et américaines de définition du CC.

Ces définitions ont par ailleurs fait apparaître la notion de choc cardiogénique réfractaire aux thérapeutiques mises en place : persistance d'une hypoperfusion tissulaire malgré deux traitements vasoactifs à doses adaptées et la prise en charge étiologique pour l'ESC versus l'incapacité à stabiliser rapidement (30min) ou l'aggravation du patient (augmentation des doses de traitements vasoactifs ou la nécessité d'ajout d'une assistance ou un lactate $>5\text{mmol/l}$ ) pour les américains.

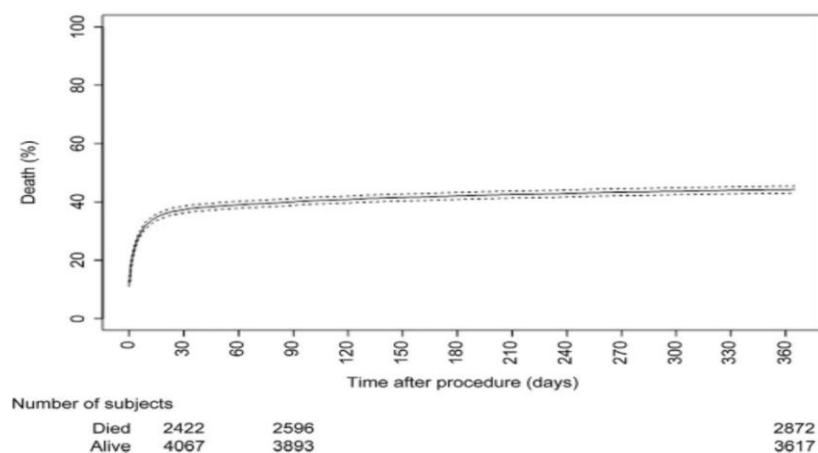


**Figure 7 : Classification du choc cardiogénique selon sa sévérité clinique et son évolution sous traitement selon les recommandations de la société européenne de cardiologie<sup>lxiv</sup>. CI, index cardiaque; CP, puissance cardiaque; CPR, manœuvres de réanimation cardiopulmonaire; CS, choc cardiogénique; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IABP, ballon de contre-pulsion intra-aortique; IV, intraveineux; LVEF, fraction d'éjection du ventricule gauche; MAP, pression artérielle moyenne; MCS, assistance circulatoire mécanique; MODS, défaillance multiviscérale; N, normal; PAP, pression artérielle pulmonaire; PCWP, pression capillaire pulmonaire; Sat, saturation artérielle en oxygène; SBP, pression artérielle systolique**

## 8. Pronostic du choc cardiogénique

Malgré les avancées thérapeutiques des vingt dernières années en termes de diagnostic et de monitoring, de prise en charge médicale et réanimatoire (anticoagulants, antiagrégants, traitements vasoactifs, ventilation mécanique, assistance circulatoire, ...) et de revascularisation précoce en cas de CC ischémique, la mortalité du CC reste très élevée de l'ordre de 30 à 50% à 1 mois<sup>lxv</sup> (Figure 1 et 2) voire supérieure à 80% dans le cas du CC réfractaire pris en charge médicalement<sup>lxvi</sup>.

La mortalité est majeure lors des premières heures et des premiers jours après le diagnostic du CC notamment dans le CC ischémique avec des courbes de survie caractéristiques avec effondrement initial quasi vertical de la survie (Figure 8)<sup>lxvii</sup>. Il est par contre très important de noter que les patients survivants à la phase initiale ont un excellent pronostic équivalent aux patients ayant fait un infarctus sans CC incitant à une prise en charge invasive précoce<sup>lxviii</sup>.



**Figure 8 : Cinétique de la mortalité du choc cardiogénique ischémique dans une large série anglaise de 6389 patients ayant bénéficiés d'une revascularisation par angioplastie primaire du registre de la BCIS (British Cardiovascular Intervention Society)<sup>lxix</sup>.**

Les données comparant le pronostic du CC ischémique aux autres étiologies de CC sont contradictoires dans la littérature. Néanmoins, le CC ischémique est le plus souvent associé à une mortalité hospitalière plus faible sauf dans l'étude CardShock et le registre FASTMI notamment où la mortalité intra-hospitalière reste de l'ordre de 45 à 60%<sup>lxx</sup>. Dans les autres registres, une amélioration de la survie a plutôt été observée au cours des deux dernières décennies, attribuée à l'introduction en routine de la revascularisation percutanée de l'IDM et à l'implémentation des soins intensifs modernes. Par ailleurs, il est important de noter une mortalité beaucoup plus élevée (x 1,2 à 1,8) en cas de CC dit secondaire c'est-à-dire survenant en cours d'hospitalisation comparativement aux patients se présentant d'emblée en CC à l'admission<sup>lxxi</sup>.

## 9. Facteurs pronostiques dans le choc cardiogénique

Les facteurs associés au pronostic du CC sont de plusieurs ordres : ceux liées aux comorbidités, ceux liés à la profondeur du choc et de la défaillance d'organe associée à l'admission, puis ceux liées à la prise en charge thérapeutique réalisée et à l'évolution sous traitement<sup>lxxii</sup>.

Ainsi l'âge<sup>lxxiii</sup>, l'insuffisance rénale préalable<sup>lxxvi</sup>, le sexe féminin<sup>lxxvii</sup>, le diabète<sup>lxxix</sup>, un antécédant de revascularisation myocardique ou artérielle périphérique<sup>lxxxi</sup>, un antécédant d'AVC<sup>lxxxii</sup> sont associés à un plus mauvais pronostic de même que la survenue d'un arrêt cardiaque au cours de la prise en charge initiale<sup>lxxxiii</sup>. Par ailleurs l'examen clinique du patient à l'admission comme une pression artérielle basse (PAS, PAD, PAM)<sup>lxxxv</sup>, une fréquence cardiaque élevée<sup>lxxxvi</sup>, un indice de masse corporelle bas<sup>lxxxvii</sup>, une confusion<sup>lxxxviii</sup> ou un trouble de la conscience<sup>lxxxix</sup>, une oligurie (<0.3ml/kg/h)<sup>xc</sup> seront des marqueurs de mauvais pronostic.



De plus, la profondeur de la défaillance d'organe biologique mise en évidence par la défaillance rénale (baisse du DFG ou élévation de la créatinine)<sup>xcixxciiixciv</sup>, la défaillance hépatique (cytolyse hépatique sur les TGO notamment)<sup>xcv</sup>, l'hyperglycémie initiale<sup>xcvi</sup>, la profondeur de l'acidose<sup>xcviixcviii</sup> ou encore l'élévation du lactate artériel (seuils à 2 puis 5 mmol/L)<sup>xcixc</sup> signent la gravité du pronostic.

L'examen hémodynamique non-invasif par échocardiographie ou invasif par cathétérisme droit, pourra également aider à stratifier la sévérité du CC en se basant sur une FEVG altérée (seuil < 30% environ)<sup>ci</sup>, l'élévation des pressions de remplissage droites (POD > 12-15mmHg) ou gauches (PCP > 15-20mmHg)<sup>cii</sup>, ou encore l'existence d'une défaillance droite ou biventriculaire<sup>ciii</sup>. Les mesures de la puissance cardiaque (CPO avec un seuil < 0.6 watts) grâce à la formule suivante : PAM x DC/451 et de l'index de pulsatilité artérielle pulmonaire (PAPi avec un seuil < 0.9 ou 1) par la formule suivante : (PAPs-PAPd)/POD grâce aux données du cathétérisme droit sont très fortement associées au pronostic du CC<sup>civ</sup>.

L'intensification des thérapeutiques nécessaires pour stabiliser et prendre en charge les patients en CC est par elle-même associée à la gravité et au pronostic du CC. Ainsi les doses et les types de vasopresseurs-inotropes utilisés (notamment noradrénaline et surtout adrénaline) qui peuvent être approchés par le calcul du score inotrope<sup>cv</sup> sont associés à un plus mauvais pronostic. Il en est de même pour le recours à la ventilation mécanique<sup>cvi</sup> ou à l'épuration extra-rénale (hémodifiltration, hémofiltration ou hémodialyse<sup>cvi</sup>). Le recours à l'assistance cardio-circulatoire est également un marqueur de sévérité et de mauvais pronostic même en analyse multivariée quel qu'en soit son type (CPIA, Impella® ou ECMO veno-artérielle notamment<sup>cvi</sup>).

Enfin l'intégration de la réponse initiale au traitement aide également à stratifier le risque de décès du patient en CC comme par exemple le lactate, le Papi ou le CPO à 24h<sup>cix</sup> ou encore la persistance et les doses de catécholamines à 24h<sup>cx, cx</sup>.

## 10. Scores de risque disponibles

Il existe des scores pronostiques généraux de réanimation ou de soins intensifs qui peuvent aider à la stratification du pronostic des patients en CC mais qui ont des capacités discriminatoires limitées dans ce contexte (score SAPS II, APACHE et SOFA notamment).

Des scores plus spécifiques ont été développés et semblent présenter une meilleure capacité discriminatoire avec des aires sous la courbe comprise entre 0.7 et 0.8 pour les scores CardShock<sup>cxii</sup> et IABP-SHOCK II<sup>cxiii</sup>. Un score récent le CSS (Cardiogenic Shock Score), créé à partir d'une cohorte de 1308 patients en CC puis validé en externe sur 934 autres patients, semble présenter un meilleur pouvoir de stratification du risque que les scores IABP-SHOCK II et CardShock en cas de CC (ischémique ou non) avec un C-index à 0.74<sup>cxiv</sup>. Il tient compte de neuf critères à l'admission l'âge, le sexe féminin,

l'étiologie non ischémique aiguë, la PAS, la fréquence cardiaque, le pH, le lactate artériel, la glycémie et l'existence d'une réanimation cardiopulmonaire préalable ou en cours (*Annexe 1*). Le recours à des paramètres simples disponibles aussi bien en préhospitalier qu'en milieu hospitalier spécialisé ou non le rend pratique et applicable en pratique quotidienne.

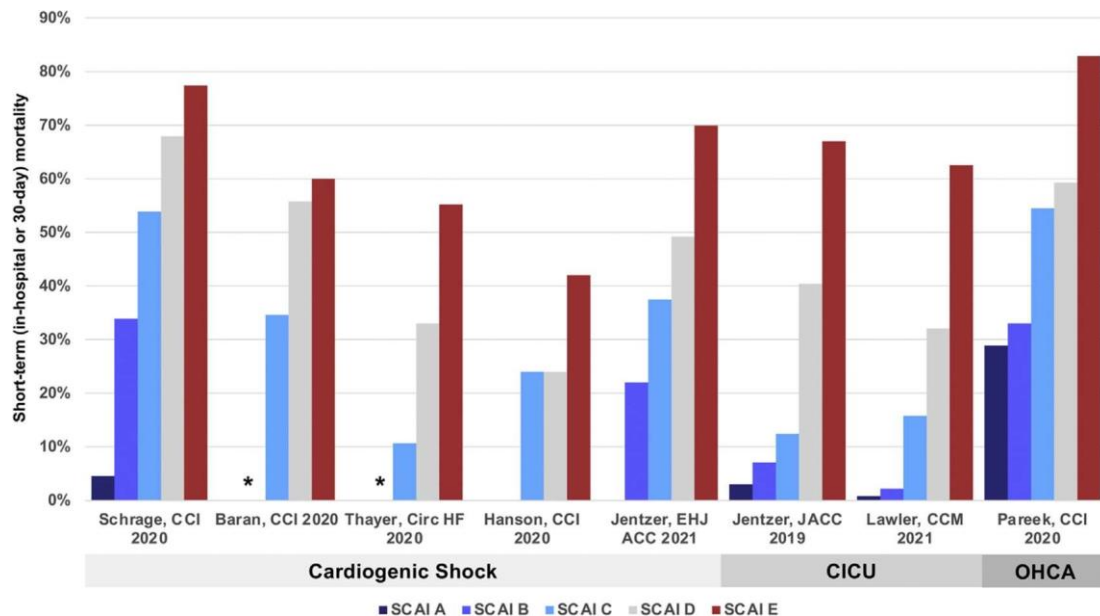
En dehors de ces scores, 2 classifications des patients en CC existent et peuvent aider à stratifier les patients afin d'envisager un niveau de prise en charge adapté et possiblement un transfert vers un centre expert.

La classification INTERMACS a été développée à partir du registre américain INTERMACS (INTERagency registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) des patients implantés d'une assistance cardiaque chronique monoventriculaire gauche, monoventriculaire droite ou biventriculaire/cœur artificiel total. Cette classification permet de mieux classer les patients insuffisants cardiaques en stades III et IV de la New York Heart Association (NYHA), de 1 à 7 afin de discuter les projets notamment de transplantation cardiaque ou d'assistance cardiaque chronique (*Annexe 2*). Les stades 1 à 3 correspondent à de l'insuffisance cardiaque avancée au stade de choc cardiogénique : stade 1 = patient en choc cardiogénique critique avec risque de décès à très court terme (quelques heures), stade 2 = patient s'aggravant sous traitements vasopresseurs et/ou inotropes et stade 3 = patient stabilisé mais dépendant des vasopresseurs et/ou inotropes. Cette classification est retrouvée associée au pronostic dans le CC<sup>cxv</sup> mais surtout dans l'IC avancée en général<sup>cxvi</sup>.

La classification SCAI décrite plus haut semble mieux corrélée au pronostic dans le CC et facile à utiliser en pratique clinique avec une classification en stades de A à E en sachant que le CC correspond au stades C, D et E. Le stade A étant les patients à risque de CC et le stade B au pré-choc. Plusieurs études rétrospectives puis prospectives ont pu valider l'association des stades au pronostic intra-hospitalier ou à 30 jours<sup>cxvii</sup>. Malgré des études incluant des patients de gravités différentes dans des structures de niveaux différents et l'utilisation de seuils biologiques et cliniques différents en fonction des équipes, la stratification du risque de décès des patients en CC reste discriminante (*Figure 9*)<sup>cxviii</sup>.

La récente subdivision du CC en 3 phénotypes (phénotype I sans congestion, phénotype 2 cardio-rénal et phénotype 3 cardio-métabolique) par intelligence artificielle semble également bien discriminer le pronostic des patients en CC toutes étiologies confondues que ce soit seule ou en association avec la classification SCAI<sup>cxix</sup>. Le phénotype 3 étant celui associé à un plus mauvais pronostic (mortalité hospitalière comprise entre 52 et 56% contre 32-45% pour le type II et 10-28% pour le type 1 en fonction des séries). Ce rôle pronostique a pu être validé secondairement dans une large série

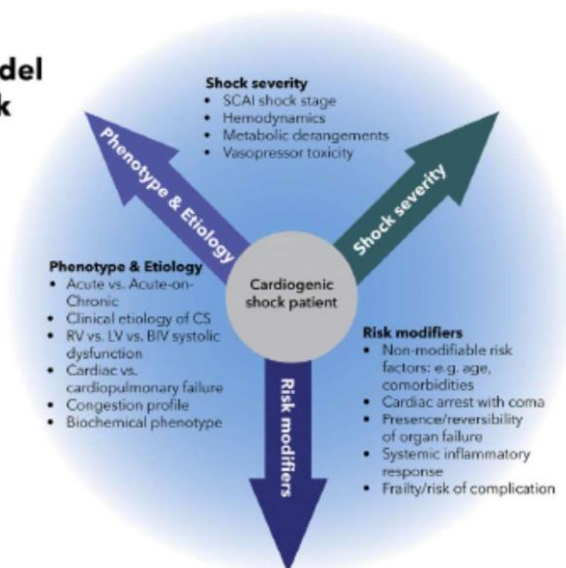
rétrospective de 1498 patients confirmant un pronostic plus sévère pour le phénotype III que ce soit pour la mortalité hospitalière (x 2.8 contre phénotype I et x 2 contre phénotype II) ou à 1 an<sup>cxv</sup>.



**Figure 9 : Mortalité à court-terme du choc cardiogénique en fonction du stade de la classification SCAI dans chaque étude.** \* signifie qu'il n'y a pas eu de décès dans le groupe de patients stade B dans ces études. CICU, soins intensifs de cardiologie ; OHCA arrêt cardiaque extra-hospitalier ; SCAI, Société américaine de cardiologie interventionnelle

Par ailleurs l'intégration de facteurs modificateurs comme l'âge, l'existence d'un arrêt cardiaque au cours de la prise en charge initiale (notamment en cas de coma persistant post arrêt), l'addition d'éléments supplémentaires comme la saturation veineuse en oxygène (SVO<sub>2</sub>), le débit cardiaque ou la FEVG permet d'affiner la stratification du risque individuel. C'est la raison pour laquelle plusieurs sociétés savantes européennes et nord-américaines viennent de promouvoir son utilisation et prônent sa large diffusion après avoir apporté des clarifications et des modifications à la version initiale (Annexe 3)<sup>cxvi</sup>. Au vu de la grande hétérogénéité de la population des patients en CC, ce consensus international rappelle la nécessité de prendre en compte plusieurs éléments pour évaluer le pronostic précis de chaque patient à savoir le phénotype et l'étiologie du CC (Figure 10), la sévérité du choc et de la défaillance d'organe et certains facteurs modificateurs<sup>cxvii</sup>.

## Proposed 3-axis model of cardiogenic shock evaluation and prognostication



**Figure 10 : Proposition de modèle en 3 axes d'évaluation et de stratification du risque en cas de choc cardiogénique.**<sup>cxxiv</sup> BIV, défaillance biventriculaire ; CS, choc cardiogénique ; LV, ventricule gauche ; RV, ventricule droit ; SCAI, société américaine de cardiologie interventionnelle

## 11. Prise en charge classique

### a) Diagnostic précoce

Comme nous l'avons vu, le pronostic du CC se joue dans les premières heures de la prise en charge des patients avec une mortalité majeure lors des premières 24h. Ainsi poser le diagnostic de CC est une urgence. En ce sens les nouvelles classifications et définitions disponibles<sup>cxxv</sup> basées sur des critères simples et accessibles à tous possiblement uniquement cliniques, facilitent un diagnostic précoce et doivent être utilisées. L'apport des techniques d'imagerie notamment l'échocardiographie et de la biologie est important pour mettre en évidence la défaillance cardiaque, la congestion et la malperfusion d'organe et ses conséquences, mais le diagnostic de CC peut être uniquement clinique.

L'échocardiographie transthoracique (ETT) joue une place centrale dans le diagnostic positif et étiologique du CC (classe IC des recommandations européennes<sup>cxxvi</sup>) permettant de rechercher la défaillance systolique du VG par la mesure classique de la FEVG mais il faut garder en tête ses limites. En effet dans les séries de CC des FEVG comprises entre moins de 20% et plus de 45% ont pu être retrouvées<sup>cxxvii</sup>. Dès lors la mesure du DC et de l'index cardiaque (IC) peut, même en cas de FEVG subnormale, révéler une altération systolique du VG et doit être réalisée. Il a ainsi été démontré une bonne corrélation entre la mesure du DC et de l'IC par ETT et par cathétérisme grâce à la formule suivante :  $IC = (\text{surface aortique} \times \text{ITV sous-aortique}) \times FC / \text{surface corporelle}$ <sup>cxxviii</sup>. L'IC pathologique étant habituellement défini  $< 2.2l/\text{min}/\text{m}^2$ . L'évaluation de la fonction diastolique du VG par les pressions de remplissages VG à l'ETT est classiquement réalisée mais là aussi, les résultats obtenus

doivent être interprétés avec précautions. Dans une série récemment publiée ayant comparée les résultats ETT au cathétérisme droit (comparaison de l'algorithme ETT basé sur les recommandations européennes et des pressions capillaires pulmonaires mesurées par cathétérisme droit (PCP)), l'ETT ne permettait pas de conclure pour 12.5% des patients, retrouvait des pressions VG élevées alors qu'elles ne l'étaient pas au cathétérisme dans 3% des cas et pire retrouvait des pressions normales alors qu'elles étaient élevées au cathétérisme dans 23.8% des cas<sup>cxxxix</sup>. Un élément intéressant à calculer lors de l'ETT est les résistances vasculaires systémiques (RVS) avec une bonne corrélation avec la mesure habituelle invasive par cathétérisme par la formule suivante  $RVS = (PAM-POD) \times 80 / IC$  <sup>cxxx</sup>. Les résistances vasculaires physiologiques étant classiquement définies entre 800 et 1200 dynes.cm, cela permet de discuter notamment les traitements vasopresseurs dans le contexte de CC. Enfin l'évaluation même rapide par ETT permet de préciser le phénotype et l'étiologie du CC notamment par l'analyse de la fonction ventriculaire droite, des valves intra-cardiaques, de la cinétique segmentaire du VG et du VD.

L'échographie pleuro-pulmonaire peut également être d'une aide précieuse permettant de révéler des épanchements pleuraux éventuels signant alors un processus subaigu ou chronique et surtout une surcharge pulmonaire (lignes B qui sont des artéfacts créés par la présence de liquide dans le tissu pulmonaire d'origine hémodynamique ou inflammatoire). Sa réalisation est facile au lit du patient et ne nécessite pas une expertise marquée. Une formation rapide de quelques heures semble même suffisante pour ce type de diagnostic<sup>cxxxi</sup>. Avec la diffusion des échographes en soins critiques, aux urgences et même en préhospitalier son rôle dans le diagnostic de surcharge cardiaque n'est désormais plus à démontrer<sup>cxxxii</sup>.

Enfin la biologie délocalisée dans les structures d'urgence, de soins intensifs et réanimation voire même en préhospitalier devrait permettre un diagnostic encore plus précoce que ce soit par le dosage du lactate, du pH ou encore de la troponine même si à ce jour aucune étude spécifique n'a été réalisée dans le CC à notre connaissance.

L'ensemble des consensus et recommandations disponibles à ce jour mettent en exergue la nécessité de rechercher et de poser précocement le diagnostic de CC afin de débiter les traitements symptomatiques et étiologiques le plus rapidement possible<sup>cxxxiii</sup>. Ce diagnostic positif mais également étiologique et de gravité doit dans le même temps permettre une orientation du patient vers une structure adaptée à l'étiologie et à la sévérité du CC<sup>cxxxiv</sup>.

#### **b) Evaluation initiale et monitoring du patient en choc cardiogénique**

Afin d'optimiser et de pouvoir adapter la prise en charge de ces patients, il est donc nécessaire d'assurer une surveillance par monitoring continu de la fréquence cardiaque, de la saturation

artérielle en oxygène, de la pression artérielle et de la diurèse. Il est ainsi recommandé de mettre en place une sonde urinaire, un cathéter artériel et une voie veineuse centrale en territoire cave supérieur permettant des mesures continues et fiables de la diurèse, de la PA et de la pression veineuse centrale (PVC) au sein d'une structure possédant le plateau technique adéquat de cardiologie interventionnelle et de soins intensifs (Grade IC<sup>xxxxv</sup><sup>xxxxvi</sup>).

La surveillance s'attachera à évaluer notamment la surcharge, la malperfusion mais également la douleur et l'anxiété. Pour cela une évaluation clinique répétée (signes d'insuffisance cardiaque droite et gauche, marbrures, confusion, oligurie) sera réalisée par le personnel médical et paramédical. A ceci s'ajoutera une surveillance biologique régulière du ionogramme sanguin (kaliémie et natrémie notamment), des paramètres de fonction rénale (créatininémie et débit de filtration glomérulaire) et hépatique (transaminases, bilirubine, TP et facteur V notamment), de l'hémoglobine, du lactate artériel et de la SVO<sub>2</sub>. Un exemple de l'organisation de la surveillance biologique du patient en CC issu des recommandations américaines<sup>xxxxvii</sup> est présenté en *Annexe 4*.

L'ETT et l'échographie pleuro-pulmonaire doivent également être répétées afin de juger de l'efficacité des thérapeutiques mise en œuvre. Le clinicien s'attachera à évaluer l'évolution de la cinétique segmentaire (CC ischémique), de la FEVG, du DC et de l'IC, des paramètres ventriculaires droits (notamment mesure du déplacement de l'anneau tricuspide par mode temps-mouvement (TAPSE) et onde S' mesurée au doppler tissulaire à l'anneau tricuspide), des pressions de remplissage droite et gauche et éventuellement des valvulopathies.

L'évaluation hémodynamique invasive ponctuelle par cathétérisme droit, ou continue par cathéter de Swan-Ganz peut être également être réalisée<sup>xxxxviii</sup>. L'utilisation de la Swan-Ganz ne doit probablement pas être systématique et proposée pour tous les patients du fait des risques potentiels associés (hématome, infection, hémoptysie, lésion intra-cardiaque) mais devrait être envisagée pour les patients les plus complexes (mauvaise réponse au traitement, défaillance droite prédominante, choc mixte, pose d'assistance circulatoire surtout si monoventriculaire gauche, ...) <sup>xxxxix</sup> ou pour permettre la réalisation du bilan pré-transplantation cardiaque. Cette évaluation invasive permet en effet la mesure et le calcul de paramètres importants pour le diagnostic positif mais également le suivi de l'efficacité des traitements et leur adaptation (paramètres de fonction diastolique et systolique du VD et du VG, résistances vasculaires pulmonaires et systémiques, SVO<sub>2</sub>). Ces différents paramètres et leur mode de calcul sont décrits en *Annexe 5*. Récemment sur la base de plusieurs analyses rétrospectives sur de larges cohortes américaines, il a pu être mis en évidence une corrélation entre la réalisation d'une évaluation par cathétérisme droit et un meilleur pronostic chez les patients en CC d'autant plus que cette évaluation était complète et réalisée précocement en centre expert<sup>cxl</sup>. Même

si ce sont des résultats en partie biaisés par une analyse en centres experts tertiaires et la réalisation probablement plus fréquente de cathétérismes droits complets chez les patients pour lesquels un projet était envisagé (greffe et/ou transplantation), ces données suggèrent l'intérêt d'une évaluation hémodynamique plus précise de nos patients. Certaines équipes ont ainsi systématisé sa réalisation sur table de coronarographie afin de guider la prise en charge initiale des patients avec des résultats bénéfiques en termes de mortalité précoce au sein d'un algorithme précis de gestion du CC<sup>cxliicxlii</sup>. Ainsi en cas de CC profond ou non rapidement stabilisé ou réfractaire, le transfert sur un centre expert avec plateau de cardiologie interventionnelle, de chirurgie cardiaque et de réanimation spécialisée pourra être envisagée<sup>cxliiicxliv</sup>.

### **c) Traitement étiologique**

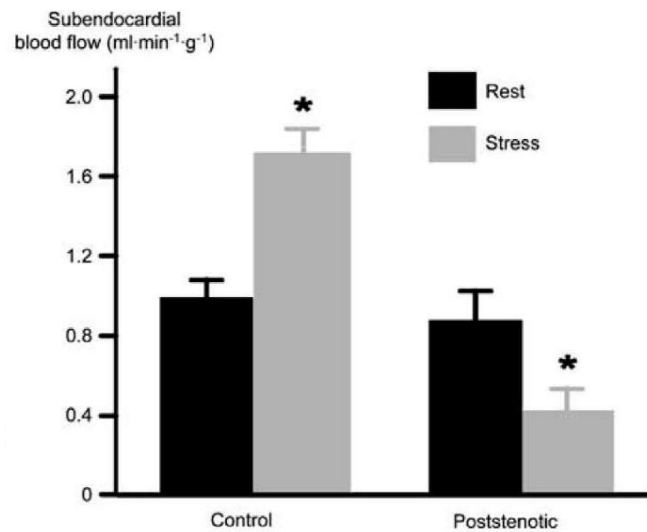
#### **i) Choc cardiogénique ischémique = La revascularisation**

Devant tout CC, une étiologie ischémique doit être évoquée et une coronarographie réalisée au moindre doute. Lorsque l'étiologie ischémique est retenue que ce soit un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST, la revascularisation doit être la priorité puisqu'elle est le seul traitement ayant apporté la preuve de l'amélioration de la survie de ces patients<sup>cxlv</sup> à l'origine du haut niveau de preuve qui lui est accordée dans les recommandations européennes et américaines (classe IA)<sup>cxlvi</sup>.

Cette revascularisation myocardique se réalise désormais majoritairement par angioplastie coronaire percutanée permettant une prise en charge plus rapide et moins invasive que le pontage aorto-coronaire<sup>cxlvii</sup> qui est grevé dans ces situations d'une morbi-mortalité excessive. La revascularisation se doit d'être précoce dans les deux heures qui suivent le diagnostic de CC ischémique mais il n'existe pas de limite de temps pour sa réalisation contrairement au patient présentant un SCA avec sus-décalage du segment ST sans instabilité hémodynamique<sup>cxlviii</sup>. La fibrinolyse intraveineuse peut être utilisée en seconde intention en cas d'impossibilité de réaliser une angioplastie primaire dans les deux heures suivant le premier contact médical en l'absence de contre-indication et de complication mécanique de l'IDM avec un niveau de preuve plus faible (classe IIaC)<sup>cxlix</sup>.

L'intérêt de la revascularisation précoce de la lésion coupable a pu être bien démontré dans de nombreux registres français, italiens ou américains que ce soit dans le SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST avec un effet précoce sur la survie<sup>cl</sup>. Une des questions inhérentes à la revascularisation en urgence des patients en CC concerne la revascularisation des lésions associées retrouvées à la phase initiale. En effet en fonction des séries, seuls 20 à 30% des patients sont monotronculaires<sup>cli</sup>. Certaines séries décrivant jusqu'à 64% de patients tritronculaires posant la question d'une revascularisation dans le même temps de ces lésions associées<sup>clii</sup>. En effet alors qu'en cas de réseau coronaire normal il existe une augmentation du flux coronaire lors d'un stress (effort par

exemple), il existe une chute de ce flux coronaire en aval de lésion coronaire significative, pouvant alors majorer l'ischémie myocardique dans le territoire myocardique d'aval (*Figure 11*)<sup>cliii</sup>.



**Figure 11 : Evolution du flux coronaire de repos (noir) en cas d'exposition à un stress (gris) chez un sujet sain (control) et chez un sujet pathologique en aval d'une sténose coronaire (poststenotic).**<sup>cliv</sup>

L'intérêt éventuel d'une revascularisation complète initiale de l'ensemble des lésions significatives a récemment été étudié dans l'étude CULPRITSHOCK<sup>clv</sup>. Cette étude multicentrique a randomisé 706 patients entre une revascularisation de la lésion coupable seule et une revascularisation d'emblée de la lésion coupable et de toutes les lésions significatives. Il a ainsi été prouvé une diminution de 27% de risque de survenue du critère primaire combiné associant décès et/ou recours à l'épuration extra-rénale à 30 jours et de 22% à 1 an en cas de revascularisation de la lésion coupable uniquement à la phase initiale<sup>clvi</sup>. L'amélioration du pronostic se faisant sur le recours à l'épuration extra-rénale (EER) mais également sur la mortalité toute cause au prix de revascularisations répétées plus fréquentes au cours du suivi. Dès lors les recommandations européennes comme américaines préconisent avec un niveau de preuve élevé (classe IB) la réalisation à la phase initiale de la revascularisation uniquement de la lésion coupable. Les revascularisations étagées pourront être réalisées au cours de la même hospitalisation mais dans un second temps une fois le patient stabilisé<sup>clvii</sup>. Malheureusement les pratiques sont encore bien différentes avec des variations inter et intra-centres marquées avec jusqu'à encore 40% de revascularisations multiples d'emblée en cas de CC ischémique, ce qui reste associé à une augmentation des complications et de la durée d'hospitalisation mais aussi de la mortalité à court terme<sup>clviii</sup>.

## ii) Choc cardiogénique sur cardiopathie ancienne

L'arrêt des traitements habituellement utilisés pour la prise en charge des patients insuffisants cardiaques chroniques ou porteurs d'une cardiopathie préalable est une évidence puisque leurs effets



associés sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système sympathique bénéfiques à long terme sont potentiellement néfastes en aigu. Les effets vasodilatateurs, inotropes négatifs, bradycardisants, vasoconstricteurs de l'artériole afférente rénale sont en effet aggravants en cas d'instabilité hémodynamique. Dès le diagnostic, l'arrêt des bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 doit être réalisé (classe IC des recommandations européennes)<sup>clix</sup>. Les diurétiques proximaux et distaux peuvent et même doivent le plus souvent être maintenus en cas de CC classique congestif.

### iii) Autres traitements étiologiques

En cas de bradycardie sévère à l'origine du CC, l'accélération de la fréquence cardiaque par l'arrêt des bradycardisants, l'accélération sinusale médicamenteuse (isoprénaline ou adrénaline), la stimulation externe transcutanée et/ou la pose d'une sonde d'entraînement endocavitaire devra être réalisée. Une fois le patient stabilisé et en l'absence de cause aiguë réversible une stimulation définitive sera discutée.

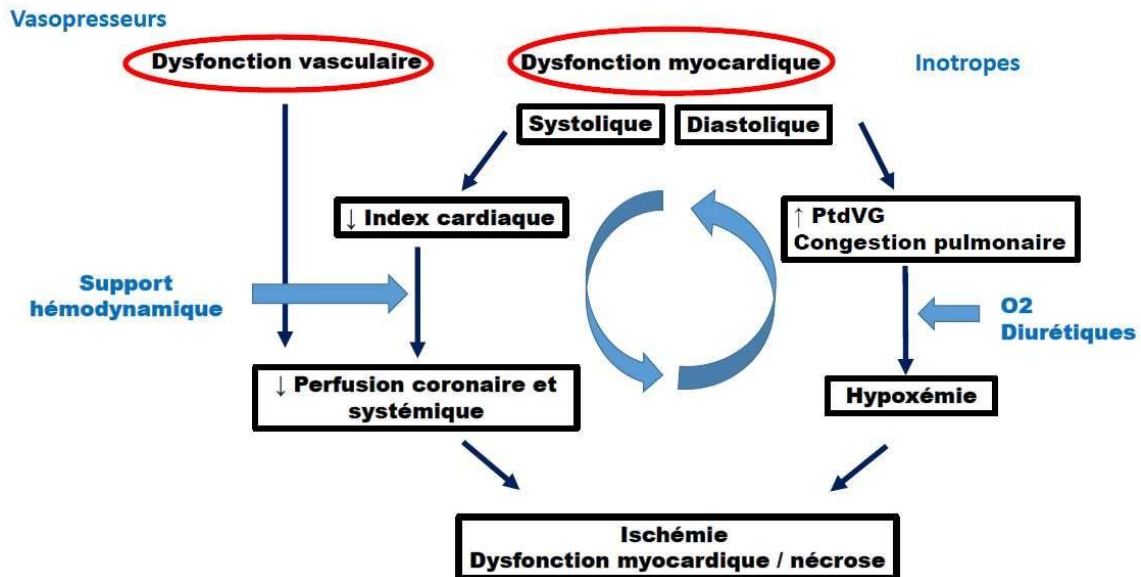
En cas de tachycardie ventriculaire ou supra-ventriculaire rapide responsable pour tout ou partie de l'instabilité hémodynamique, une cardioversion médicamenteuse (amiodarone, xylocaïne et/ou bêtabloquants en fonction des cas) ou électrique (choc électrique externe ou interne si un défibrillateur implanté est présent) devra être envisagée en urgence. L'anxiolyse voire la sédation par benzodiazépines voire anesthésie générale peut parfois être nécessaire. Des techniques d'ablation endocavitaire ou péricardique seront par ailleurs de plus en plus réalisées afin de régler définitivement le problème avec des résultats à moyen et long-termes tout à fait satisfaisants<sup>clx</sup>.

En cas de valvulopathie aiguë fuyante (mitrale ou aortique) différentes techniques de remplacement ou correction chirurgicale ou percutanée des valves sont actuellement disponibles en centre tertiaire<sup>clxi</sup>. En cas de valvulopathie sténosante (mitrale ou aortique), une valvuloplastie au ballon peut être réalisée dans l'attente d'une prise en charge de remplacement valvulaire percutanée ou chirurgicale (classe IIbC des recommandations ESC). Dans tous les cas, ces décisions relèvent d'une discussion multidisciplinaire au sein d'un centre expert car ces situations sont très hétérogènes et doivent tenir compte des comorbidités du patient, de son état hémodynamique et respiratoire et des techniques et expertises disponibles<sup>clxii</sup>. Néanmoins le pronostic de ces CC sur valvulopathies aiguës reste sombre<sup>clxiii clxiv clxv</sup>.

Enfin tout facteur déclenchant potentiel ou confirmé doit être recherché et traité. Ainsi dans FRENCHOCK un facteur déclenchant infectieux était fréquent (12%) justifiant d'une antibiothérapie adaptée<sup>clxvi</sup>. Il en est de même des possibles endocrinopathies telles les dysthyroïdies ou encore le phéochromocytome qui sont des causes rares mais curables et réversibles de CC.

## b) Traitement symptomatique

En se basant sur la physiopathologie du CC évoquée plus tôt, la prise en charge du CC visera à restaurer une perfusion et une oxygénation tissulaire adéquate de façon à corriger la défaillance multiviscérale ou à en prévenir la survenue par la gestion de l'oxygénation, de la volémie, du tonus vasculaire et des fonctions systoliques et diastoliques cardiaques (Figure 12).



**Figure 12 : Approches thérapeutiques potentielles du choc cardiogénique basée sur sa physiopathologie** (Delmas.C et al, Réanimation 2018). O2, oxygène ; PtdVG, pression télédiastolique du ventricule gauche

La prise en charge des patients en CC reste par ailleurs peu formalisée reposant sur l'empirisme et l'expérience personnelle ou transmise, d'autant que les recommandations européennes et américaines laissent une large place à l'appréciation individuelle du praticien même si récemment des consensus d'experts américains et européens sont venus clarifier certains points<sup>clxvii</sup>. Après avoir été longtemps oublié dans les recommandations, il existe désormais de véritables recommandations américaines dédiées au CC<sup>clxviii</sup> et des chapitres spécifiques au sein de différentes recommandations européennes sur le SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST et sur l'insuffisance cardiaque notamment<sup>clxixclxx</sup>.

### i) Oxygénothérapie

Le choc se définissant comme une hypoxie tissulaire la gestion de celle-ci est prioritaire. En dehors des mesures spécifiques du CC visant à restaurer un débit cardiaque, l'optimisation de l'oxygénation sanguine est indispensable. Plusieurs possibilités s'offrent au clinicien selon l'état clinique du patient : oxygénothérapie aux lunettes (1 à 6l/min), par masque haute concentration sans réserve (4-8l/min) ou avec réserve (6-15l/min), à haut débit (jusqu'à 60l/min) ou par ventilation

mécanique non-invasive (VNI) ou invasive (VMI). En pratique environ 15-30% des patients nécessitent une oxygénothérapie simple, 10-25% un recours à de la VNI et 38 à 63% de la VMI selon les séries<sup>clxxi</sup>. Alors que le recours à la VNI a longtemps été critiqué du fait de risques d'inhalation, d'augmentation théorique de la consommation en oxygène ou tout simplement de retard à l'initiation de la VMI, de récentes données suggèrent que son utilisation en milieu spécialisé par des équipes entraînées sur des patients sélectionnés pourrait être intéressante<sup>clxxii</sup>. La VMI est indiquée en cas de troubles de la conscience (Glasgow  $\leq 9$ ), en cas d'instabilité hémodynamique majeure après stabilisation si possible, ou en cas de nécessité de réaliser un geste (coronarographie, chirurgie, pose d'assistance) nécessitant d'allonger le patient. Son intérêt réside dans la mise au repos du patient, une optimisation des apports en oxygène et une réduction de la consommation en oxygène puisqu'elle est couplée à une anesthésie générale. Par contre la sidération du système sympathique qu'elle engendre, peut être à l'origine d'une instabilité hémodynamique majeure transitoire qui doit être anticipée. Un point important est la nécessité de ne pas retarder sa mise en place car tout retard est associé à une aggravation du pronostic des patients en CC les plus sévères (pour 1h de retard risque de décès à J30  $\times 1.04$ )<sup>clxxiii</sup>.

#### ii) Gestion de la volémie

La réanimation vise à restaurer une euvoémie chez des patients le plus souvent en surcharge. Le but étant de remettre le patient dans une situation d'efficience de la relation volume intra-VG / étirement des fibres myocardiques / contraction myocardique et donc éjection ventriculaire gauche (Courbe de Frank Starling). Ainsi classiquement nous aurons recours à l'emploi de diurétiques de l'anse en première intention tel le furosémide ou le bumétamide. En cas de réponse insuffisante, la combinaison de plusieurs diurétiques notamment par l'adjonction de diurétiques du tube contourné de Henlé comme l'hydrochlorothiazide et/ou de diurétiques distaux de type spironolactone ou éplérénone pourra faciliter l'élimination rénale d'eau et de sel. Enfin dans certains cas l'emploi de techniques d'épuration extra-rénale sera nécessaire (15 à 30% des cas selon les séries)<sup>clxxiv</sup>. Il faut savoir évoquer un remplissage vasculaire dans certains cas notamment en l'absence de signe de surcharge ou chez le patient insuffisant cardiaque chronique sous diurétiques à fortes doses à domicile (Classe IC des recommandations de l'ESC).

#### iii) Inotropes et vasopresseurs

L'utilisation d'inotropes vise à augmenter le DC grâce aux inodilatateurs (dobutamine) mais se fait au détriment d'une augmentation de la consommation d'oxygène par le myocarde et d'un risque non négligeable d'arythmies (ventriculaires et supraventriculaires). La *Table 3* issue des recommandations américaines de 2017 décrit les mécanismes d'action et doses usuelles des différents vasopresseurs et inotropes disponibles en pratique<sup>clxxv</sup>.

Medication	Usual Infusion Dose	Receptor Binding				Hemodynamic Effects
		$\alpha_1$	$\beta_1$	$\beta_2$	Dopamine	
Vasopressor/inotropes						
Dopamine	0.5–2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	–	+	–	+++	↑CO
	5–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+	+++	+	++	↑↑CO, ↑SVR
	10–20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+++	++	–	++	↑↑SVR, ↑CO
Norepinephrine	0.05–0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	++++	++	+	–	↑↑SVR, ↑CO
Epinephrine	0.01–0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	++++	++++	+++	–	↑↑CO, ↑↑SVR
Phenylephrine	0.1–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+++	–	–	–	↑↑SVR
Vasopressin	0.02–0.04 U/min	Stimulates $V_1$ receptors in vascular smooth muscle				↑↑SVR, ↔PVR
Inodilators						
Dobutamine	2.5–20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	+	++++	++	–	↑↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Isoproterenol	2.0–20 $\mu\text{g}/\text{min}$	–	++++	+++	–	↑↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Milrinone	0.125–0.75 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Enoximone	2–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR
Levosimendan	0.05–0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	Myofilament $\text{Ca}^{2+}$ sensitizer, PD-3 inhibitor				↑CO, ↓SVR, ↓PVR

**Tableau 3 : Mécanismes d'action et effets hémodynamiques des traitements vasoactifs usuels en pratique.** CO, débit cardiaque ; CS, choc cardiogénique ; PD-3, phosphodiesterase 3 ; PVR, résistances vasculaires pulmonaires ; SVR, résistances vasculaires systémiques

Pour les recommandations françaises et européennes, la milrinone ou le lévosimendan seront évoquées en seconde intention en cas de réponse insuffisante au traitement proposé ou en première intention chez des patients antérieurement sous bêtabloquants au long cours<sup>clxxvi</sup>. Mais, récemment une étude randomisée en double aveugle ayant inclus 192 patients en CC toutes étiologies confondues n'a pas retrouvé de différence significative entre l'utilisation de la dobutamine ou de la milrinone en termes de décès toute cause, nécessité de recours à la transplantation cardiaque ou à une assistance cardiaque chronique, d'arrêt cardiaque récupéré, de récurrence d'infarctus ou de recours à l'EER remettant en cause la supériorité de la dobutamine<sup>clxxvii</sup>. De manière intéressante, l'utilisation préalable de bêtabloquants ne changeait pas les effets dans cette étude. De plus comme nous l'avons déjà observé à moyen et long-termes<sup>clxxviii</sup>, le traitement préalable par bêtabloquants au long cours était même associé à un effet paradoxal protecteur sur les décès précoces<sup>clxxix</sup>. Une autre solution pourrait être envisagée à savoir l'utilisation du lévosimendan qui utilise une voie d'action différente en étant sensibilisateur des ponts actine-myosine au calcium sans en modifier la concentration intracellulaire avec une action prolongée (10-15j après une perfusion de 24h) intéressante du fait d'un métabolite actif éliminé par voie urinaire<sup>clxxx</sup>. Il est associé à une amélioration des paramètres hémodynamiques (PAM, DC, FEVG, puissance cardiaque, pressions pulmonaires) du fait d'un effet inotrope positif associé à un effet vasodilatateur artériel systémique et pulmonaire. Une petite étude avait retrouvé une diminution de la mortalité à J30 comparativement à l'énoximone<sup>clxxxi</sup> mais aucune amélioration significative de la mortalité n'a été retrouvée dans une méta-analyse récente le comparant

aux autres inotropes usuels<sup>clxxxii</sup> alors qu'il est responsable de plus d'hypotension artérielle mais sans augmenter le risque d'arythmies<sup>clxxxiii</sup>. L'étude LEVOHEARTSHOCK visant à comparer l'utilisation de dobutamine seule versus dobutamine + lévosimendan dans le CC (n=610 patients) toute cause confondue (N° Clinical trial : 04020263) sur un critère combiné décès toute cause et/ou recours à l'ECLS et/ou recours à l'épuration extrarénale devrait débiter prochainement et apporter des réponses.

Parallèlement ou secondairement en fonction du statut hémodynamique du malade (PAM et DC notamment), un support vasopresseur (noradrénaline<sup>clxxxiv</sup>) doit être débuté visant à améliorer la perfusion d'organe par l'augmentation de la PAM générée. Toutefois malgré une utilisation quasi systématique dans environ 80-90% des cas<sup>clxxxv</sup>, il n'existe que très peu de données quant à l'intérêt des amines vasopressives ou inotropes dans la prise en charge du CC et il semblerait même qu'elles puissent être à l'origine d'une surmortalité cardiovasculaire. Alors que jusqu'à récemment les vasopresseurs étaient craints par la communauté cardiologique du fait d'un risque supposé d'augmentation de la post-charge du VG, plusieurs études sont venues conforter leur rôle dans la prise en charge du CC. Ce fut tout d'abord l'étude SOAP2 qui a comparé la noradrénaline à la dopamine dans le choc toutes étiologies confondues et qui retrouvait une mortalité plus élevée et plus d'arythmies avec la dopamine dans le sous-groupe de CC (n= 280 sur les 1679 patients inclus)<sup>clxxxvi</sup>. Par la suite les études précliniques ont pu démontrer un effet inotrope positif propre de la noradrénaline en plus de ses effets vasoconstricteur artériel et veineux déjà connus<sup>clxxxvii</sup>. La mise en évidence régulière dans les registres d'une association entre mortalité précoce et utilisation de la noradrénaline<sup>clxxxviii</sup> laisse planer le doute mais il est à noter que jusqu'ici la mise en place de noradrénaline se faisait en seconde intention après échec de la dobutamine chez des patients par définition plus sévères perturbant de fait l'analyse.

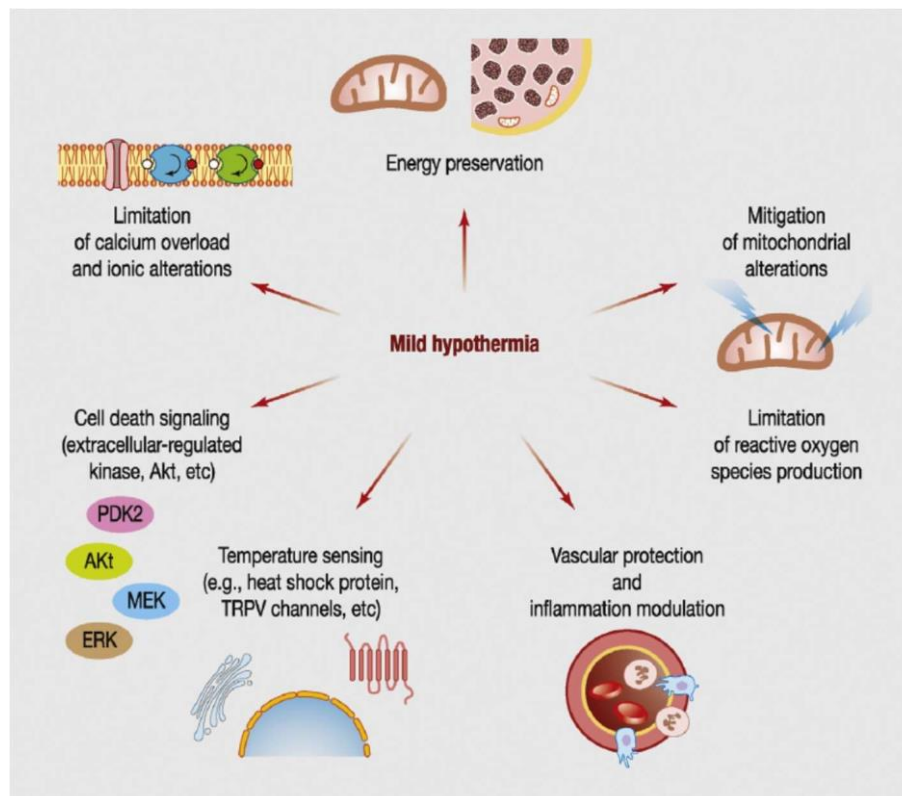
En se basant sur la physiopathologie supposée de la noradrénaline (effet alpha prédominant) et de la dobutamine (effet bêta prédominant), leur association est désormais consensuellement proposée en première intention dans le contexte du CC avec hypotension artérielle (grade IIbB Noradrénaline et IIbC Dobutamine selon l'ESC<sup>clxxxix</sup>). Initialement la communauté médicale avait envisagé l'utilisation de l'adrénaline comme substitut plus simple d'utilisation à l'association noradrénaline-dobutamine, en se basant sur les effets physiopathologiques supposés et des études réalisées dans le choc septique<sup>cxc</sup>. Mais des études précliniques dans le CC<sup>cxc</sup> puis une étude clinique randomisée prospective<sup>cxcii</sup> et une large méta-analyse de 2583 patients ont démontré la supériorité de l'association dobutamine – noradrénaline notamment en termes hémodynamique (moins tachycardisant, moins d'acidose lactique et de choc réfractaire) mais également clinique (mortalité précoce x 3,3 avec l'adrénaline)<sup>cxciii</sup>. Ces données viennent récemment d'être confortées dans le cas spécifique du choc post-arrêt cardiaque qui associe une vasoplégie à un CC classique avec là encore

une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (x 5,5 versus la noradrénaline) et une aggravation du pronostic neurologique de ces patients sous adrénaline<sup>cxciiv</sup>.

iv) Autres approches étudiées dans le choc cardiogénique

En se basant sur le rôle du SIRS dans l'entretien et l'aggravation du CC, certains se sont intéressés au blocage de la voie de production du NO dont la production locale est associée à la vasoplégie. Après une première étude monocentrique prometteuse<sup>cxcv</sup>, une étude randomisée multicentrique internationale en double aveugle a testé un bloqueur de la NO synthase (Tilarginine) contre placebo chez 658 patients au sein de 130 centres. Il était réalisé un bolus de 1mg/kg suivi d'une perfusion IVSE sur 5h à la dose de 1mg/kg/h. Cette étude a été arrêtée précocément pour futilité après inclusion des 398 premiers patients sans différence sur le critère primaire (mortalité à J30) ou les critères secondaires (résolution ou durée du choc, patients en stade I ou II NYHA ou mortalité à 6 mois)<sup>cxcvi</sup>.

L'hypothermie modérée (34-36°C) a été testé dans la prise en charge du CC en se basant sur l'hypothèse qu'elle serait associée à une baisse de la consommation en oxygène de l'ensemble des structures du corps humain et donc du cœur permettant de rétablir un équilibre de la balance besoins et apports en oxygène. La *Figure 13* décrit les effets potentiels de l'hypothermie modérée sur le myocarde.



*Figure 13 : Cibles potentielles de l'effet cardioprotecteur de l'hypothermie modérée<sup>cxcvii</sup>.*

Les premiers résultats des études COOL Shock study I et II semblaient favorables chez 14 patients démontrant que l'hypothermie était faisable et sécur<sup>cxviii</sup>. L'étude SHOCK COOL a permis de tester l'intérêt d'une hypothermie modérée dans la prise en charge du CC ischémique chez 40 patients randomisés en prospectif. Elle n'a pas mis en évidence de différence en termes de paramètres hémodynamiques ni de pronostic à court ou moyen. Ces données confortent les données de l'étude COOL AMI qui s'était intéressée à la réalisation d'une hypothermie précoce dans l'infarctus du myocarde antérieur par un système de refroidissement endovasculaire (Zoll®Proteus®) chez 111 patients randomisés en groupe hypothermie et témoin. Il n'y avait aucune différence en termes d'étendue de l'IDM ou de pronostic mais on relevait plus de CC et de FA dans le groupe hypothermie modérée (33 +/-0.9°C)<sup>cxix</sup>. Une autre étude rétrospective ayant inclus 126 patients sous ECMO-VA en CC et/ou en post ACR a retrouvé une amélioration du pronostic neurologique des patients dans le groupe hypothermie modérée corrélée à la durée de l'hypothermie (OR 1.16 [1.04-1.31], p = 0.01) mais sans retrouver de lien avec la mortalité à J30. Récemment une large étude multicentrique française ayant inclus 374 patients en CC et bénéficiant d'une ECMO-VA n'a pas démontré de différence significative de mortalité à J30 entre les groupes hypothermie modérée et normothermie (42 contre 51% de décès à J30 ; OR 0.71 [95% CI, 0.45 to 1.13], P = 0.15). Il n'existait pas non plus de différence entre les deux groupes pour les critères secondaires<sup>cc</sup>. L'ensemble de ces études ne plaident pas en faveur de l'utilisation de l'hypothermie dans le CC tout venant ou ischémique probablement du fait de l'augmentation des complications infectieuses<sup>cci</sup>, de l'instabilité hémodynamique et rythmique générée<sup>ccii</sup> par l'hypothermie mais probablement également par les problématiques d'altération de la pharmacocinétique des traitements comme l'aspirine ou les antiP2Y12<sup>cciii</sup>.

Par ailleurs, l'existence d'une insuffisance corticotrope à la phase aigue du CC<sup>cciv</sup> et son association au pronostic à court et moyen terme a suggéré que la supplémentation en corticostéroïdes à la phase aigue du CC pourrait être bénéfique. L'étude prospective multicentrique randomisée contrôlée en double aveugle COCCA (Low-dose corticosteroid therapy for cardiogenic shock in adults / NCT03773822) vise à étudier l'intérêt de la supplémentation à faibles doses de fludrocortisone et hydrocortisone à la phase initiale du CC chez l'adulte. Elle est actuellement en cours avec >150 patients inclus sur les 380 attendus. Le critère primaire de jugement étant le nombre de jour sans catécholamines au cours des 7 premiers jours auquel s'ajoutent de nombreux critères secondaires comme la mortalité à J28 et J90. Ses résultats sont fortement attendus par les communautés cardiologique et des réanimateurs vu l'effet bénéfique déjà démontré d'une telle approche dans le choc septique.

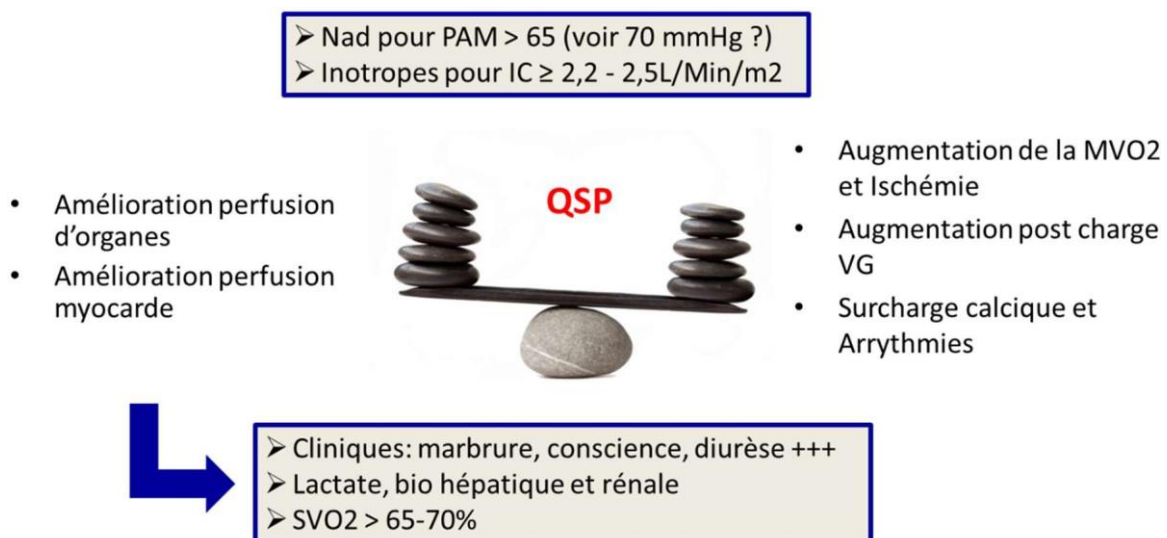
Récemment, l'adrécizumab, anticorps monoclonal non neutralisant dirigé contre le récepteur de l'adrenomoduline a été testé dans le choc cardiogénique toutes causes confondues dans une étude

prospective randomisée contrôlée en double aveugle réalisée en Allemagne<sup>ccv</sup>. Son utilisation semblait sécurisée mais n'entraînait aucune amélioration du pronostic à J30 ou J90 que ce soit en termes de jour sans nécessité de support cardiotope (vasopresseur, inotrope ou assistance circulatoire) ou en termes de mortalité sans différence non plus en fonction des sous-groupes prédéterminés.

### c) Objectifs de prise en charge

Contrairement au choc septique ou les seuils notamment tensionnels (objectif de PAM  $\geq 65$  mmHg) ont été clairement définis<sup>ccvi</sup>, ceux de la prise en charge du CC n'ont à ce jour pas été validés. De manière empirique et par extrapolation un objectif de PAM  $\geq 65$  mmHg et/ou d'IC  $\geq 2,2 - 2,5$  L/min/m<sup>2</sup> sont utilisés. Certains utilisent des objectifs hémodynamiques plus précis de POD, PAPI, CPO et de PCP grâce à un monitoring continu par Swan-Ganz<sup>ccvii</sup>.

La problématique réside dans la balance bénéfico-risque des vasopresseurs et inotropes utilisés (Figure 14) mais également dans l'hétérogénéité des patients et présentations cliniques. En effet, il est probable que l'objectif tensionnel soit plus élevé chez un patient hypertendu chronique alors qu'il pourrait être plus bas chez un patient insuffisant cardiaque chronique habitué à des PAS ou PAM plus basses. Des études dédiées seront nécessaires pour clarifier ces points.



**Figure 14 : Balance bénéfico-risque de l'utilisation des vasopresseurs et inotropes dans la gestion du choc cardiogénique et objectifs thérapeutiques possibles (encadrés en bleu).** IC, index cardiaque ; MVO<sub>2</sub>, consommation myocardique en oxygène ; NAd, noradrénaline ; PAM, pression artérielle moyenne ; QSP, quantité suffisante pour ; SVO<sub>2</sub>, saturation veineuse en oxygène, VG, ventricule gauche

A ce jour l'adaptation thérapeutique basée sur les conséquences de l'amélioration hémodynamique semble suffisante et plus adaptée que ce soit sur la clinique (disparition des marbrures et de la confusion, reprise d'une diurèse efficace) ou sur la biologie (normalisation du



lactate artériel<sup>ccviii</sup>, correction de l'acidose, normalisation de la SVO<sub>2</sub>, correction des désordres rénaux et hépatiques)<sup>ccix</sup>.

#### d) Limites du traitement conventionnel

Malgré les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années, le pronostic du CC reste sévère avec 15-30% de CC dits réfractaires<sup>ccx</sup> et la mortalité à court-terme reste élevée (> 30% à 1 mois). Jusqu'à récemment l'intérêt pour le CC et la recherche s'y rapportant était limitée comparativement au choc septique par exemple<sup>ccxi</sup>, ce qui peut expliquer pour partie les faibles niveaux de preuve disponibles (Figure 15). Ainsi, il a été démontré depuis longtemps que l'utilisation en elle-même de catécholamines et surtout l'augmentation de leurs doses et/ou de leurs nombres étaient associée à une augmentation de la mortalité<sup>ccxiicciii</sup> ce qui a été confirmé à de multiples reprises depuis<sup>ccxivccxv</sup>. Dès lors la nécessité de trouver une autre approche est à l'origine du concept d'assistance cardiaque et/ou circulatoire aigue. Par ailleurs, la meilleure caractérisation et le meilleur phénotypage des patients discutés dans la partie classification du CC plus haut, devrait permettre des prises en charge plus personnalisées et ainsi une amélioration du pronostic de ces patients.

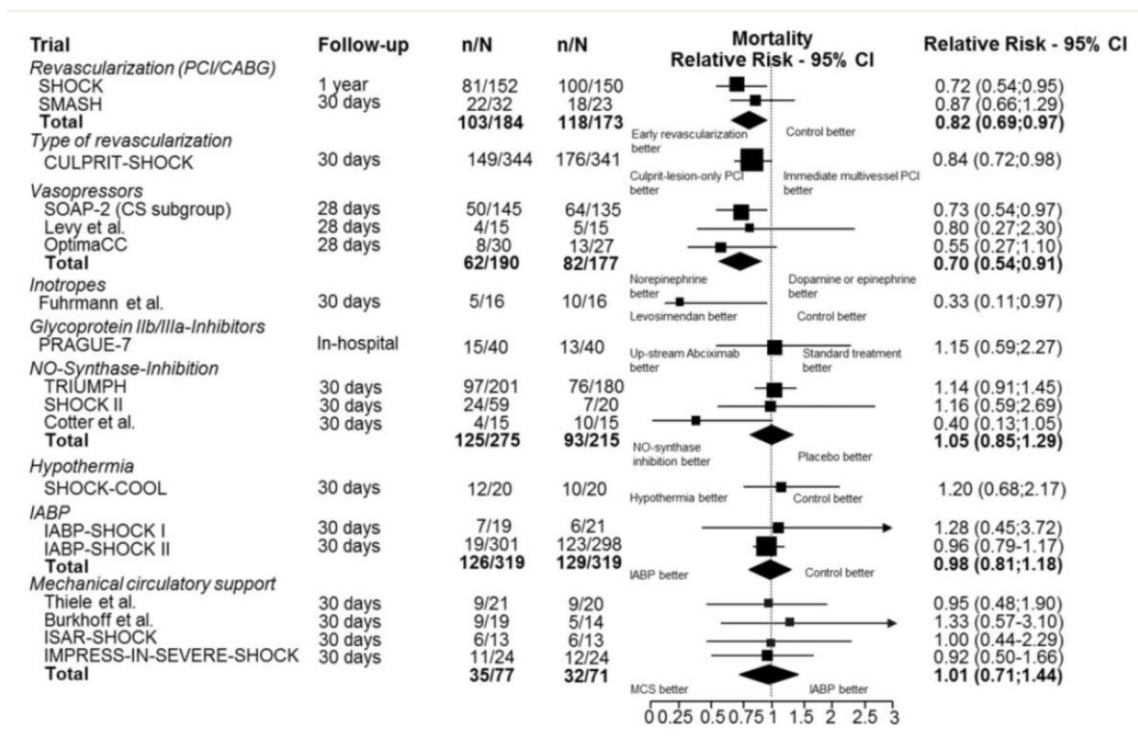
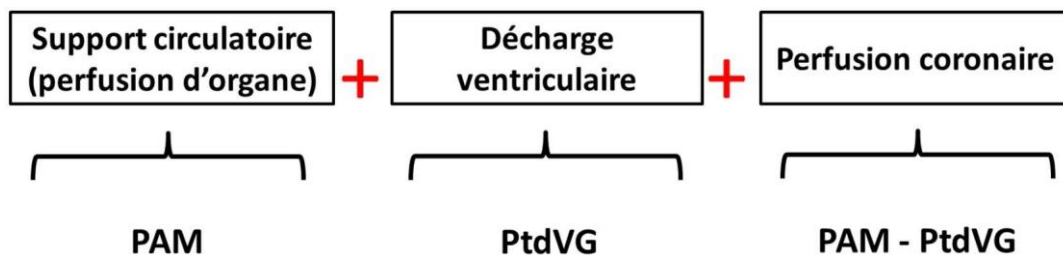


Figure 15 : Principales études randomisées réalisées dans le choc cardiogénique et leurs résultats présentés sous forme de risque relatif de mortalité précoce. Les résultats positifs sont surlignés en gras. MCS, assistance circulatoire mécanique ; PCI, revascularisation coronaire percutanée par angioplastie

## 12. Place théorique de l'assistance cardio-circulatoire<sup>CCXVI</sup>

### a) Rationnel de l'assistance circulatoire

Chez 15-30% des patients en CC, les thérapeutiques décrites précédemment s'avèrent insuffisantes amenant à parler de CC réfractaire. A ce jour il n'existe pas de définition consensuelle reconnue du CC réfractaire mais il est admis qu'il correspond aux situations où les doses d'amines nécessaires augmentent de manière incontrôlée. Ainsi des techniques d'assistance ont pu être développées qu'elles soient circulatoires ou cardio-circulatoires et pour certaines associées à la possibilité d'une oxygénation du sang circulant. Les recommandations actuelles préconisent leur implantation précoce dans le cadre d'un CC réfractaire au remplissage vasculaire et au traitement inotrope/vasopresseur avec un niveau IIb<sup>CCXVII</sup> comme un pont à la récupération, à la réévaluation, à la transplantation cardiaque ou à l'assistance cardiaque chronique<sup>CCXVIII</sup>. Dans ce contexte, l'assistance optimale devrait en théorie pouvoir assurer un triple rôle (*Figure 16*) :



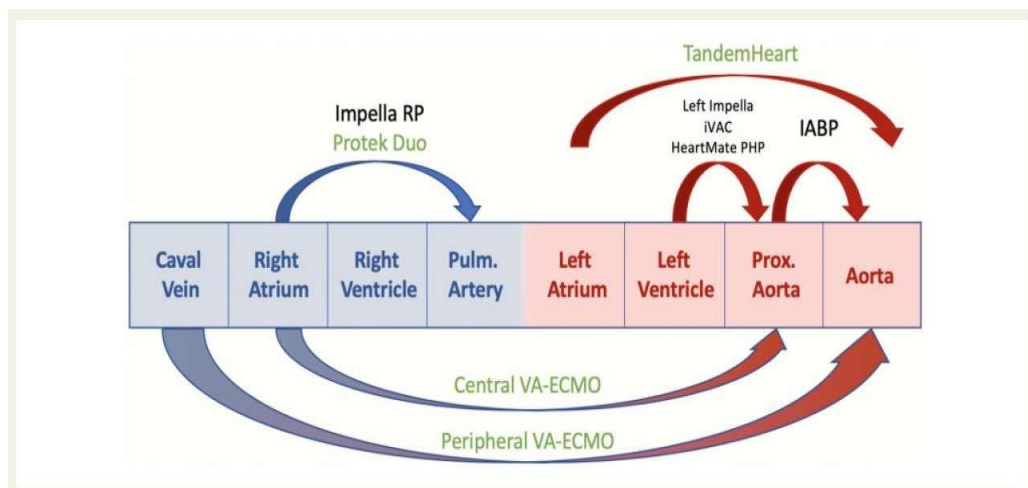
**Figure 16 : Déterminants du support hémodynamique optimal.** L'objectif est de mettre le cœur au repos afin de faciliter sa récupération tout en garantissant une perfusion d'organe visant à prévenir ou corriger la défaillance multiviscérale par malperfusion. PAM, pression artérielle moyenne ; PtdVG, pression télédiastolique du ventricule gauche.

- Un *support circulatoire* à visée de perfusion d'organe dont l'objectif est la prévention ou la correction de la défaillance multiviscérale. La surveillance de son efficacité repose sur le DC obtenu et la pression artérielle moyenne (PAM). La SVO<sub>2</sub> permettra de s'assurer de l'adéquation de la perfusion tissulaire à la demande.
- Une *décharge ventriculaire gauche* visant à diminuer la pression télédiastolique du ventricule gauche (PtdVG) et le travail cardiaque permettant de diminuer la consommation d'oxygène du myocarde. L'objectif est de mettre le cœur au repos en diminuant la pression transpariétale du VG afin de favoriser sa récupération.

- Une *perfusion coronarienne* suffisante visant à favoriser la récupération myocardique par apport d'oxygène au myocarde afin de rééquilibrer la balance oxygène du myocarde. La perfusion du myocarde est en effet assurée en diastole grâce à la perfusion coronarienne que l'on peut schématiser par la différence PAD – PtdVG. En pratique il est possible d'approcher la perfusion coronarienne par la différence PAM – PtdVG, la pression artérielle diastolique tend à se rapprocher de la PAM plus le débit de l'assistance augmente.

### b) Assistances disponibles

Plusieurs assistances sont décrites dans la littérature. Leurs principales caractéristiques sont décrites dans la *Table 4*. Elles se différencient par leurs différents supports proposés (*Figure 17*) : certaines réalisent un véritable shunt du bloc cœur-poumon avec possibilité d'oxygéner et décarboxyler le sang dans le même temps, assurant une assistance circulatoire et respiratoire (extracorporeal life support (ECLS)), d'autres réalisent une assistance mono-ventriculaire gauche plus ou moins complète avec ou sans possibilité d'adjoindre un oxygénateur (contrepulsion intra-aortique (CPIA), Impella®, TandemHeart®, PHP®, iVAC2L®) et enfin certaines assurent une assistance mono-ventriculaire droite avec ou sans oxygénateur (Impella RP®, Protect Duo®, TandemHeart® droit et ECLS droite-droite). Par soucis de simplification et de pratique, nous ne discuterons ici que des assistances disponibles en France en 2022 (CPIA, ECLS ou ECMO, Impella® gauche (CP et 5.0) et Impella® droite (RP)).



**Figure 17 : Différentes options d'assistance cardio-circulatoire<sup>ccxix</sup>.** Les flèches indiquent la partie de la circulation supportée par l'assistance. Les systèmes surlignés en vert sont ceux pour lesquels un oxygénateur peut être associé au circuit. IABP, ballon de contre-pulsion intra-aortique ; VA-ECMO, extracorporeal membrane oxygenation (=ECLS).

	IABP	Impella (2.5, CP, 5.0 <sup>®</sup> )	TandemHeart	VA-ECMO
Insertion	Femoral artery to Ao	LV-Ao	Venous cannula: LA Arterial cannula: Ao Aspirates oxygenated blood from LA and returns to Ao	Venous cannula: RA/femoral vein Arterial cannula: femoral artery/Ao
Mechanism	ECG triggered (R-wave) Diastolic augmentation of Ao pressure and augments LV performance via systolic balloon deflation (decrease in afterload)	Expels blood from LV to Ao		Drainage of deoxygenated venous blood, via an extracorporeal centrifugal pump over a membrane oxygenator and pumped back oxygenated blood to aorta/femoral artery
LV unloading	(+)	++	++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LV overloading in peripheral cannulation</li> <li>• Only RV unloading</li> </ul>
Technical characteristics	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cannula size 7–8 F</li> <li>• CO</li> <li>• Pulsatile flow</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cannula size 12–14F for CP and 21F for Impella 5.0</li> <li>• CO: 2.5–5.0 L/min<sup>4</sup></li> <li>• Continuous flow via axial pump; maximum pump speed 51000rpm</li> <li>• 10 days for Impella 2.5 and CP and 3 weeks for Impella 5.0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cannula size 21F venous and 12–19 F arterial</li> <li>• CO: 4 L/min</li> <li>• Continuous flow via centrifugal pump; maximum pump speed 7500rpm</li> <li>• 2–3 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cannula size 19–25 F venous and 15–19 F arterial</li> <li>• CO: up to 7 L/min</li> <li>• Continuous flow via centrifugal pump; maximum pump speed 5000rpm</li> <li>• 3–4 weeks</li> </ul>
Duration				
Advantages	Easy insertion, easy to adjust, cath lab not mandatory, no extracorporeal blood, increase coronary and cerebral flow	ECG and pulse-independent, relatively easy insertion in cath lab <sup>4</sup> , no extracorporeal blood	Rhythm independent, less artificial surface than ECMO; can be used in patients with Ao stenosis/prosthetic Ao valve; can be used even in LV thrombus	Rhythm independent, no cath lab requirement, rapid insertion, full circulatory support even in resuscitation situations or during malignant arrhythmia, providing combined support of the RV and LV, rapid improvement in oxygenation and the possibility of rapid application, complete cardiopulmonary bypass
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG/pulse-dependent (mostly inefficient in tachycardia and irregular rhythms)</li> <li>• Limb ischaemia</li> <li>• Haemolysis</li> <li>• Thrombocytopenia</li> <li>• Bleeding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limb ischaemia</li> <li>• Haemolysis</li> <li>• Bleeding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limb ischaemia</li> <li>• Bleeding</li> <li>• Complex implantation requiring transeptal puncture</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haemolysis, thromboembolic complications (large artificial surface), renal failure, limb ischaemia/ampputation and bleeding</li> <li>• LV overloading: peripheral cannulation is associated with an increased LV afterload, which produces LV distention and pulmonary congestion and may impair myocardial recovery.<sup>103,143</sup> LV decompression strategies include additional procedures, such as septostomy, IABP, Impella, and hybrid circuit configuration</li> <li>• Harlequin syndrome (upper body hypoxia from incomplete retrograde filling and oxygenation), in which deoxygenated cerebral blood flow occurs during retrograde perfusion with peripheral cannulation. The veno-arterio-venous configuration with triple cannulation avoids upper body hypoxia</li> </ul>
Contraindications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate to severe aortic regurgitation</li> <li>• Severe aortic disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe aortic stenosis</li> <li>• Prosthetic aortic valve</li> <li>• LV thrombus</li> <li>• VSD</li> <li>• Peripheral vascular disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe aortic insufficiency</li> <li>• Aortic dissection</li> <li>• Peripheral vascular disease</li> <li>• RV failure</li> <li>• VSD</li> <li>• Inability to tolerate systemic anticoagulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe aortic insufficiency</li> <li>• Aortic dissection</li> <li>• Inability to tolerate systemic anticoagulation</li> </ul>

**Tableau 4 : Principales caractéristiques techniques, effets hémodynamiques, complications et contre-indications des assistances circulatoires aiguës disponibles (A noter que le TandemHeart n'est pas disponible en France)<sup>ccxx</sup>. CO, débit cardiaque ; ECG, électrocardiogramme ; IABP, ballon de contre-pulsion intra-aortique ; LA, oreillette gauche ; LV, ventricule gauche ; RA, oreillette droite ; RV, ventricule droit ; VA-ECMO, extracorporel membrane oxygénation veno-artérielle (=ECLS) ; VSD, communication inter-ventriculaire.**

### c) Choix de l'assistance adaptée au patient en choc cardiogénique

Le choix de l'assistance devra se faire en fonction du type de CC présenté : sévérité de la défaillance VG, présence ou non d'une défaillance VD isolée ou associée, présence d'une défaillance pulmonaire associée. A ce stade l'évaluation de la fonction systolique du ventricule droit est donc essentielle. Elle fera appel en priorité à l'évaluation échocardiographique même si l'évaluation hémodynamique invasive peut être utile en des mains expertes (Classe IC selon l'ESC<sup>ccxxi</sup>). Cette évaluation reste difficile et trompeuse sans critères formels et reconnus permettant de définir la défaillance VD qui contre-indiquerait l'assistance mono-ventriculaire gauche (dilatation du VD, mesures du TAPSE en TM et de l'onde S tricuspide en DTI). Néanmoins de plus en plus d'experts s'accordent sur l'intérêt de deux paramètres invasifs à savoir le rapport POD/PCP (avec un seuil pathologique > 0.55 à 0.59) et le l'index de pulsatilité artérielle pulmonaire (PAPi) calculé par la formule suivante (PAPs-PAPd)/POD avec un seuil classiquement retenu de défaillance VD si < 0.9 à 1.1. La Table 5 ci-dessous décrits les paramètres

hémodynamiques pouvant aider au choix du type d'assistance et au timing d'implantation selon un consensus européen récent.

Deteriorating shock (SCAI-C and D)—failure to respond to initial therapy	
Consider mechanical support	
Clinical signs of (relative) hypoperfusion: mottled, cold, clammy, volume overload, extensive rales, (non)-invasive ventilation, alteration in mental status	
RV failure	LV failure
Central venous pressure (CVP) $\geq 15$ mmHg	Systolic blood pressure (SBP) $\leq 90$ mmHg or mean arterial pressure (MAP) $< 60$ or $> 30$ mmHg drop and inotropes/vasopressors
Pulmonary artery pulsatility index (PAPi) $\leq 1.85^7$	Cardiac index (CI) $< 2.2$ L/min/m <sup>2</sup>
Right atrial to pulmonary capillary wedge pressure ratio (RA/PCWP) $\geq 0.8^7$	Cardiac power output (CPO) $< 0.6$ W <sup>8</sup>
	Left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) $> 15$ mmHg

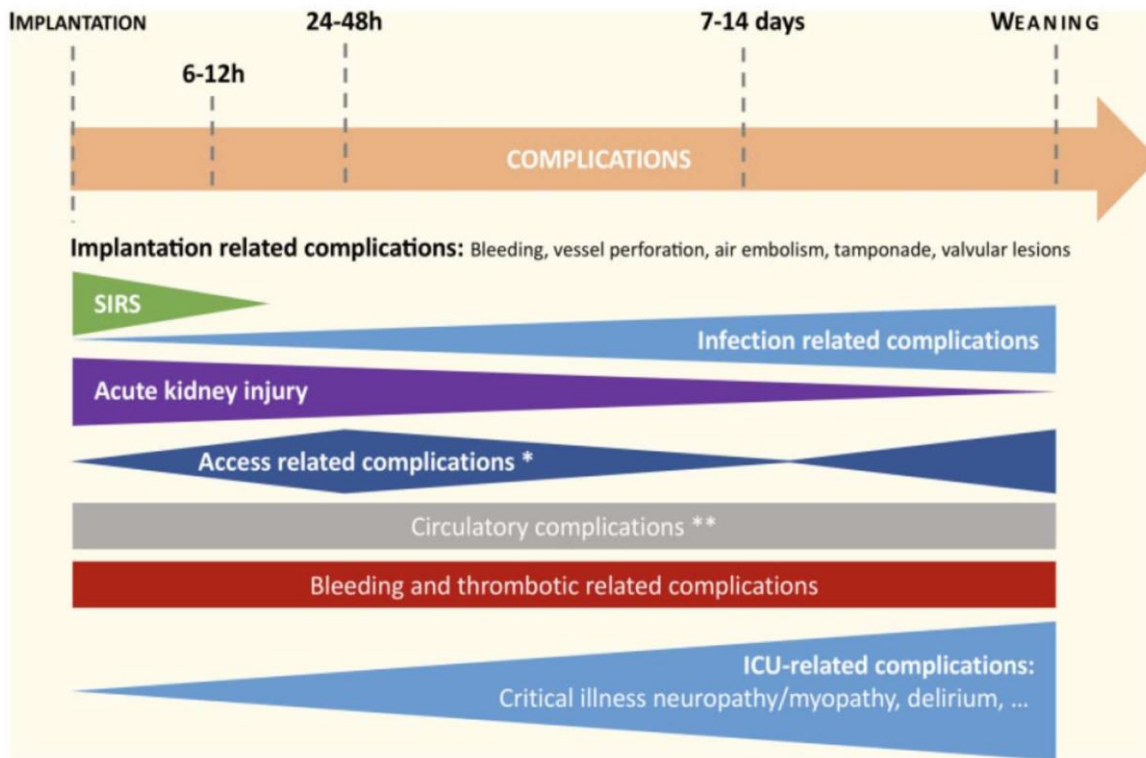
**Tableau 5 : les paramètres hémodynamiques pouvant aider au choix du type d'assistance et au timing d'implantation<sup>ccxxii</sup>.** PAPi, pulmonary artery pulsatility index défini par la formule suivant : pression artérielle pulmonaire pulsée/ pression oreillette droite ; CPO, puissance cardiaque définie par la formule suivante  $PAM \times DC/451$ .

Le choix du type d'assistance devra tenir compte des complications associées aux différents types d'assistances disponibles. Ces complications sont fréquentes possiblement sévères et peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel et/ou vital des patients. Elles peuvent être liées à l'assistance elle-même que ce soit en lien avec son site d'implantation ou les désordres hémostatiques et d'organes générés, ou encore être en lien avec l'anticoagulation nécessaire. La complication la plus fréquente est le saignement lié à la canulation vasculaire, l'anticoagulation curative associée et/ou les troubles de l'hémostase induit par l'assistance en elle-même (par exemple l'Impella® tourne à  $> 30000$  tours/min ou l'ECMO a des canules de 21Fr et une membrane d'oxygénateur). Les autres complications fréquentes sont l'infection, l'hémolyse et la thrombopénie, l'ischémie de membre d'aval, la complication mécanique de la machine, et des complications thrombo-emboliques. Elles sont grandement corrélées à la taille du matériel implanté et à la durée de support (Table 5 et Figure 18). Ainsi par exemple les complications vasculaires concernent 15.8% des patients sous ECLS (risque  $\times 5.35$  contre CPIA), 5.6% des patients sous Impella® (risque  $\times 1.73$  contre CPIA) et 3% des patients sous CPIA dans une récente analyse de 221700 hospitalisations américaines où une assistance a été utilisée (68% CPIA). Il est important de noter que ces complications grèvent nettement le pronostic des patients en CC assistés (35.9 contre 20.9% mortalité hospitalière en cas de survenue d'une complication vasculaire,  $p < 0.001$ )<sup>ccxxiii</sup>.

	IABP (7.5–9 Fr)	Impella 2.5 and Impella CP	Impella 5.0	ECLS
Size of MCS	7.5–8 Fr	Motor 12/14 Fr; catheter 9 Fr	Motor 21 Fr; catheter 9 Fr	Arterial catheter 15–19 Fr; venous catheter 23–29 Fr
Very frequent (> 10%)	Thrombocytopenia	Severe access vascular bleeding <sup>a</sup>	Severe access vascular bleeding <sup>a</sup>	Severe <i>access vascular bleeding</i> <sup>a</sup> ; site infection
Frequent (5–10%)		Intravascular haemolysis; site infection	Limb ischaemia <sup>b</sup> ; site infection	Limb ischaemia <sup>b</sup>
Non-exceptional (1–5%)	Device malfunction; severe limb ischaemia <sup>b</sup> ; severe access vascular bleeding <sup>a</sup>	Limb ischaemia <sup>b</sup> ; device malfunction; pump displacement	Intravascular haemolysis; device malfunction; pump displacement	Intravascular haemolysis; pulmonary haemorrhage
Exceptional (< 1%)	Retroperitoneal bleeding; intravascular haemolysis; aortic complication; cerebral embolism; paraplegia; site infection; mesenteric ischaemia; balloon leak	Retroperitoneal bleeding; functional mitral stenosis; mitral regurgitation (chordal rupture); LV wall perforation; intraventricular thrombosis	Functional mitral stenosis; mitral regurgitation (chordal rupture); aortic regurgitation; LV wall perforation; intraventricular thrombosis	Aortic complication; device malfunction

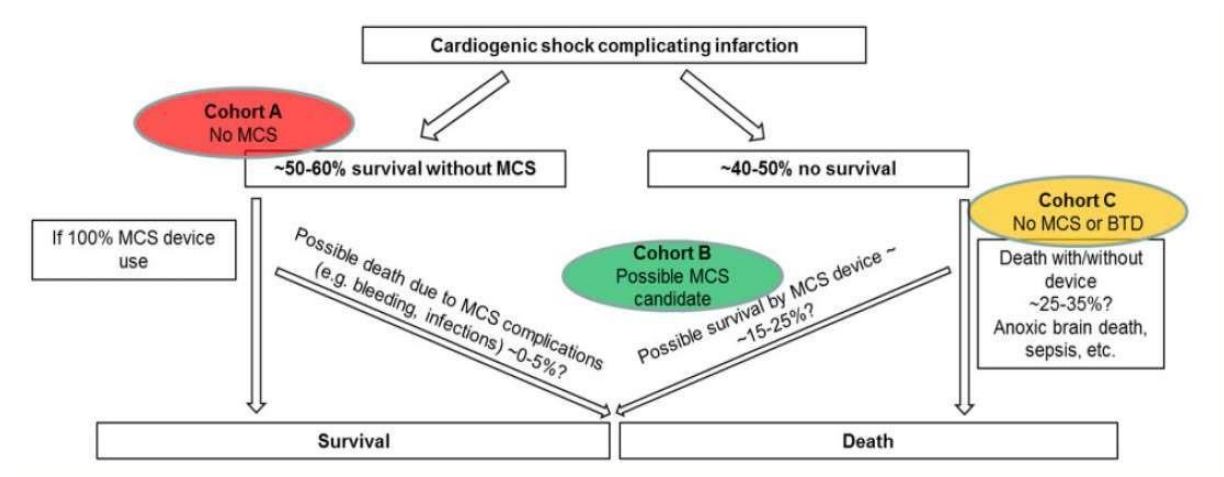
**Tableau 6: Principales complications associées à l'utilisation des assistances circulatoires dans le choc cardiogénique<sup>ccxxiv</sup>.** IABP, ballon de contre-pulsion intra-aortique ; ECLS, extracorporeal life support ; Fr, french = unité de diamètre de cathéter (1mm=3Fr) ; MCS, assistance circulatoire mécanique

Le choix du type d'assistance dépendra également du lieu de prise en charge et des techniques disponibles sur le centre en sachant que dans certains cas il peut être fait appel à l'unité mobile d'assistance circulatoire qu'assurent certains centres de références au sein de réseaux dédiés afin de mettre en place l'assistance avant rapprochement du centre de référence.



**Figure 18 : Complications les plus fréquemment associées avec les assistances circulatoires en fonction du moment de l'implantation et du retrait<sup>cxv</sup>. ICU, soins intensifs/réanimation ; SIRS, syndrome de réponse inflammatoire et systémique. \* bleedings, ischémie de membre, dissection artérielle, hématome, pseudoanévrisme ; \*\* syndrome d'harlequin, problèmes de cannules, déséquilibre précharge et/ou post-charge de l'assistance.**

Lorsqu'est discuté la mise en place d'une assistance circulatoire, il est important pour chaque patient d'envisager la balance bénéfice-risque de cette implantation. En effet comme bien décrit dans la *Figure 19* ci-dessous, le clinicien doit avoir en tête que son patient à environ 40-50% de risque de décès et donc 50-60% de chance de survie sans assistance. Dès lors si le patient fait parti des patients qui vont décéder, il est légitime de poser une assistance qui peut lui donner plus de chances de survie même si cette assistance est grevée de complications potentiellement sévères. Par contre si le patient fait parti des patients qui survivront sans assistance, la mise en place de l'assistance l'expose à des complications sévères voire mortelles alors même qu'il s'en serait sorti sans. Un élément de plus à considérer dans ce groupe de patients qui vont survivre sans assistance est la possibilité que l'assistance puisse permettre de survivre avec moins de séquelles cardiaques ou puisse au patient d'accéder à un projet terminal d'IC (transplantation ou assistance cardiaque chronique) dans de bonnes conditions. Malheureusement au moment de la discussion, il est très difficile d'avoir une certitude quant au pronostic de son patient. Les scores de risque peuvent aider mais sont bien insuffisants à titre individuel, d'où l'intérêt d'équipes expertes multidisciplinaires (CS heart team).

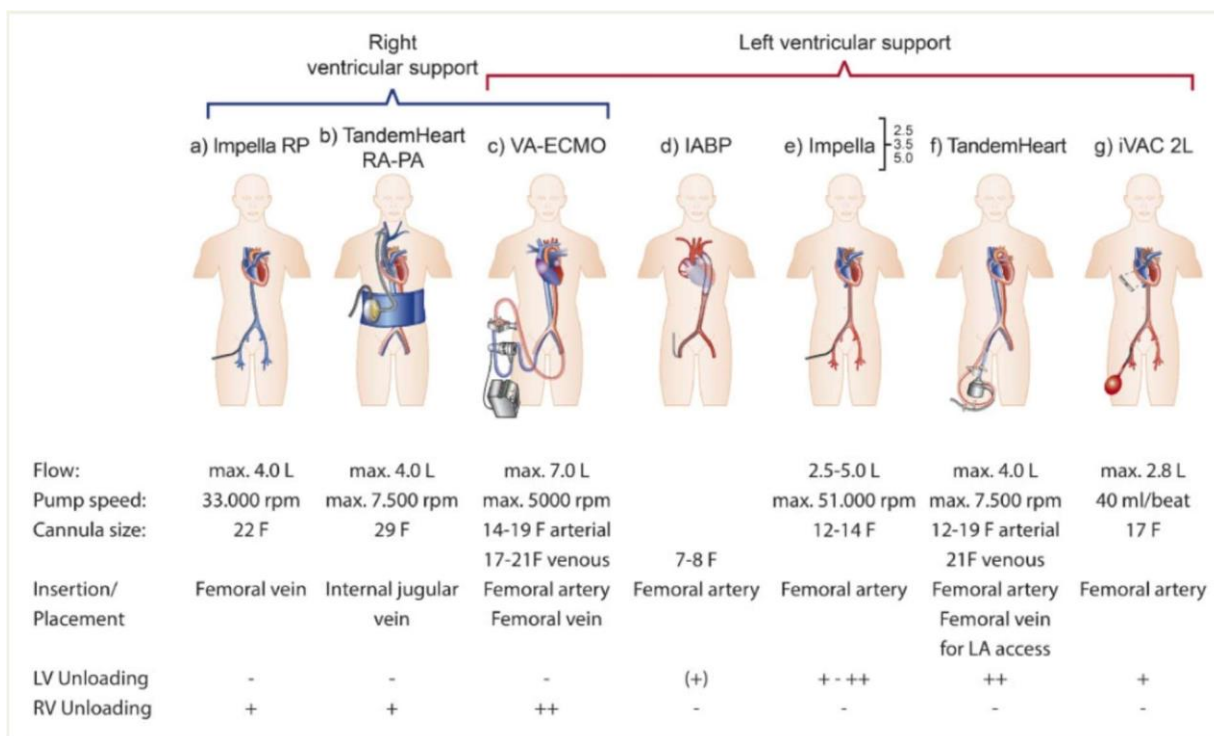


**Figure 19 : Principales considérations lors de l'utilisation d'une assistance circulatoire mécanique dans la prise en charge du choc cardiogénique<sup>ccxxvi</sup>. BTD, pont à la discussion ; MCS, assistance circulatoire mécanique**

Enfin dans un système de santé comme le nôtre où les frais engendrés reposent sur l'ensemble de la société, les considérations financières sont également importantes et à une analyse bénéfice-risque pour le patient, s'ajoute la notion de coût-efficacité en termes de survie mais aussi de qualité de vie. Avec l'arrivée des assistances percutanées plus sophistiquées et donc plus coûteuses, il a été décrit une augmentation exponentielle des coûts générés alors même que les niveaux de preuve de ces supports sont faibles voire inexistant<sup>ccxxvii</sup>. Pour se faire un ordre d'idée : la CPIA coûte entre 400 et 700 euros pièce, le circuit d'ECLS coûte entre 2500 et 4000 euros et l'assistance mono-ventriculaire gauche aiguë transvalvulaire aortique Impella® coûte entre 12 et 15000 euros pièce. Les études médico-économiques sont rares dans ces populations mais sont importantes à envisager. Néanmoins, c'est tout l'intérêt des analyses coût-efficacité. Ainsi à partir de scénarios cliniques envisagés par un panel d'experts multidisciplinaire français, il a été possible d'estimer les coûts générés par deux stratégies différentes en France : une stratégie conventionnelle reposant sur l'utilisation exclusive de l'ECMO et/ou de la CPIA versus l'utilisation de l'Impella® en pratique clinique dans deux contextes différents : le CC post-cardiotomie et le CC ischémique. Ces analyses se sont basées sur les données disponibles dans la littérature et sur les données PMSI françaises 2015-2016 afin d'évaluer les conséquences économiques pour le système de santé français de l'utilisation de l'Impella® 5.0 chirurgicale pour le CC post-cardiotomie (610 patients en CC post-cardiotomie estimés en France remplissant les critères prédéfinis d'âge < 65 ans et d'absence de défaillance multiviscérale ou respiratoire sévère<sup>ccxxviii</sup>) ou de l'Impella® CP percutanée dans le choc cardiogénique ischémique (700 patients estimés remplissant les critères prédéfinis d'âge < 75 ans, d'absence de défaillance multiviscérale et de mono-défaillance VG notamment<sup>ccxxix</sup>). Ces deux analyses ont pu démontrer une diminution des coûts générés pour le système de santé français par



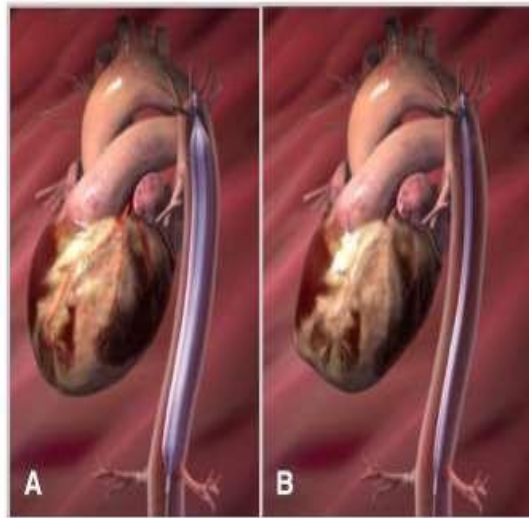
rapport à une stratégie conventionnelle (entre 4 et 10 millions d'euros à 5 ans). Ceci étant lié notamment à une baisse des dépenses liées aux complications (saignement, ischémie de membre, transfusion) alors même que le coût des assistances est plus élevé. Ces analyses ont de nombreuses limites et devront de fait être réalisées par des analyses spécifiques dédiées des études prospectives randomisées en cours ou à venir (DanGerShock [NCT01633502] et ULYSS [PHRC-19-0094]).



**Figure 20 : Représentations schématiques des différentes assistances circulatoires disponibles pour la prise en charge du choc cardiogénique<sup>ccxxx</sup> (A noter que le TandemHeart n'est pas disponible en France et que l'iVAC2L n'est pas disponible chez l'homme pour le choc cardiogénique à ce jour).**

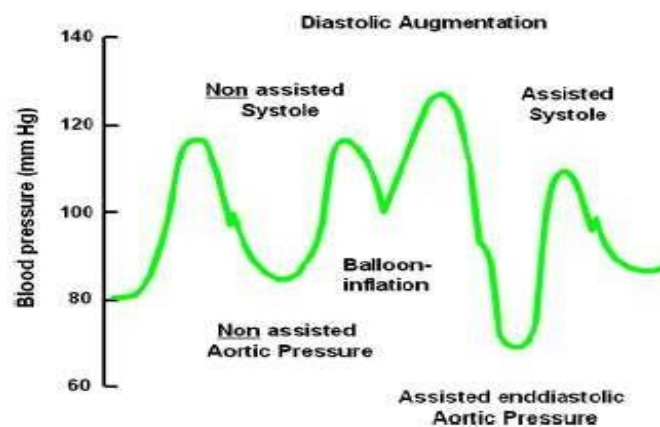
i) La contre-pulsion intra-aortique par ballonnet (CPIA)

La **CPIA** est utilisée depuis les années 1960. Il s'agit de ballon de 15-20 cm de long et de 34 à 50ml placé par voie artérielle percutanée sur un cathéter de 8 à 9 Fr le plus souvent fémoral (parfois axillaire ou huméral), positionné 2 à 3 cm sous l'émergence de l'artère sous-clavière gauche et en amont des artères rénales (Figure 19). Ce ballon se gonfle en protodiastole une fois la valve aortique fermé (Figure 21A) et se dégonfle en télédiastole (Figure 21B) juste avant l'ouverture aortique grâce à une synchronisation à l'ECG ou à la pression artérielle invasive<sup>ccxxxi</sup>.



**Figure 21 : Représentation schématique du fonctionnement du ballon de contre-pulsion intra-aortique en deux phases : gonflement en protodiastole une fois la valve aortique fermé (Figure A) et dégonflement en télédiastole (Figure B) juste avant l'ouverture aortique.**

Elle paraissait séduisante d'un point de vue physiopathologique (Figure 22) permettant d'améliorer la perfusion coronaire et cérébrale en diastole tout en baissant la PtdVG et en améliorant légèrement le DC<sup>ccxxxii</sup>.



**Figure 22 : Effets hémodynamiques de la contre-pulsion intra-aortique par ballonnet sur la pression aortique<sup>ccxxxiii</sup>. L'effet est visualisé comme attendu au moment de la diastole ventriculaire gauche avec une implémentation de la pression artérielle diastolique dans le territoire en amont du ballon (membres supérieurs, tête et cœur).**

Ses limites étaient l'absence de support cardiaque actif, une aide mono-ventriculaire gauche et une dépendance à la fréquence cardiaque (inefficace voire délétère en cas de troubles du rythme ventriculaire ou supraventriculaire rapides notamment irréguliers). Mais alors qu'elle est largement disponible sur l'ensemble des centres disposant de cardiologie interventionnelle du fait d'une facilité de pose et d'un coût restreint ; les preuves se sont accumulées quant à son absence

d'efficacité clinique. Ainsi l'étude multicentrique IABP SHOCK 2 qui a randomisé 600 patients en choc cardiogénique ischémique entre une prise en charge conventionnelle du CC et l'adjonction précoce d'une CPIA, n'a pas démontré d'amélioration de la survie à 30 jours<sup>ccxxxiv</sup> ou à un an<sup>ccxxxv</sup> dans le groupe sous CPIA et ceci quels que soient les sous-groupes étudiés.

Parallèlement l'expérience clinique a confirmé cette absence d'efficacité probante dans le CC ischémique tout en démontrant une augmentation de la morbidité induite par les complications vasculaires ou neurologiques notamment grâce à de nombreux registres internationaux<sup>ccxxxvi</sup>. Dès lors les recommandations européennes ont nettement dégradé la place de la CPIA dans la prise en charge du patient en choc cardiogénique jusqu'à un niveau de recommandation IIIB<sup>ccxxxvii</sup>. Une place lui reste possible pour la prise en charge du CC sur complications mécaniques d'IDM en attente de chirurgie (classe IIa niveau de preuve C<sup>ccxxxviii</sup>).

Néanmoins la CPIA reste toujours utilisée en pratique par certains centres pour la prise en charge du CC même si son utilisation a nettement diminué (-42% en France entre 2014 et 2018)<sup>ccxxxixccxl</sup>. Plusieurs explications à cela : une large diffusion de la CPIA (console et consommable) dans la communauté cardiologique, sa simplicité d'utilisation et son coût faible d'une part et l'absence de disponibilité d'un autre type de support dans de nombreux centres d'autre part. Mais à ses indications marginales reconnues (complications mécaniques d'IDM), s'ajoute l'utilisation par certaines équipes dans le CC non-ischémique et notamment dans le CC sur IC chronique décompensée<sup>ccxlccxlii</sup>.

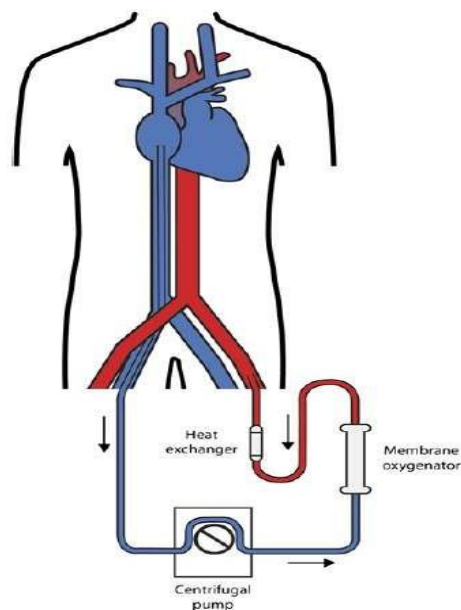
- ii) Une assistance circulatoire : ECMO veino-artérielle (Extracorporeal Membrane Oxygenation) ou ECLS (Extracorporeal Life Support)

**L'ECLS** est une technique d'assistance temporaire partielle ou complète de la pompe cardiaque et/ou de l'échangeur pulmonaire qui permet une suppléance externe d'urgence et de courte durée. C'est la seule assistance permettant également d'oxygéner et décarboxyler le sang. Elle permet d'assurer un débit qui peut dépasser 5L/min ce qui en fait l'assistance circulatoire la plus efficace pour la perfusion des organes périphériques.

Cette assistance aspire le sang dans l'oreillette droite et/ou la veine cave inférieure pour le réinjecter ensuite dans l'artère fémorale ou iliaque (parfois axillaire ou carotide) après oxygénation et décarboxylation grâce à l'association d'une pompe centrifuge et d'un oxygénateur (*Figure 23*).

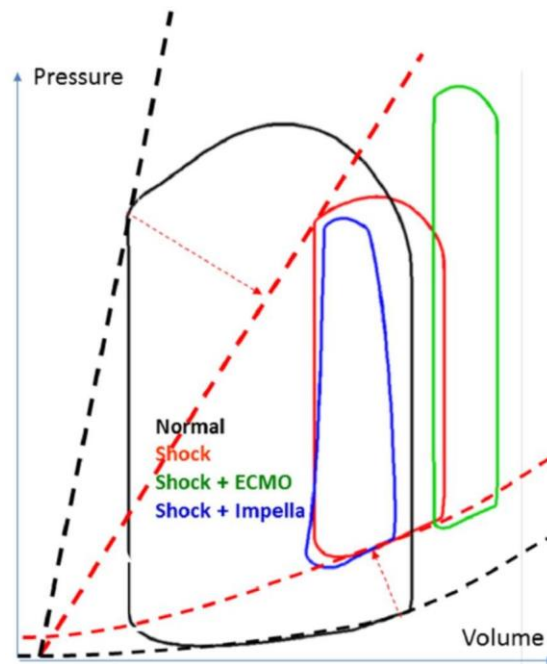
Son implantation peut se faire chirurgicalement ou de plus en plus de manière percutanée si possible sous guidage échographique ce qui est associé à une diminution des infections et même à une amélioration significative de la survie dans une série récente au prix de plus de réinterventions

après l'explantation<sup>ccxliii</sup>. Le recours à l'ECLS nécessite des abords veineux (23 à 29 Fr) et artériels (15 à 19 Fr) de gros calibres à l'origine de complications vasculaires et cutanées (ischémie du membre ipsilatéral, faux anévrisme, hématome, retard de cicatrisation...) justifiant une surveillance rapprochée et la mise en place systématique d'une reperfusion d'aval du membre. L'implantation peut parfois s'avérer impossible en présence d'une artériopathie périphérique sévère et peut être associée à des complications vasculaires thromboemboliques ou hémorragiques. Les autres complications classiques associent hémolyse et thrombopénie, saignements (voies d'abord, digestifs et ORL notamment) et transfusions, embolies systémiques et neurologiques, et les complications de réanimations (PAVM, septicémie, thrombose veineuse périphérique, ...)<sup>ccxliv</sup>.



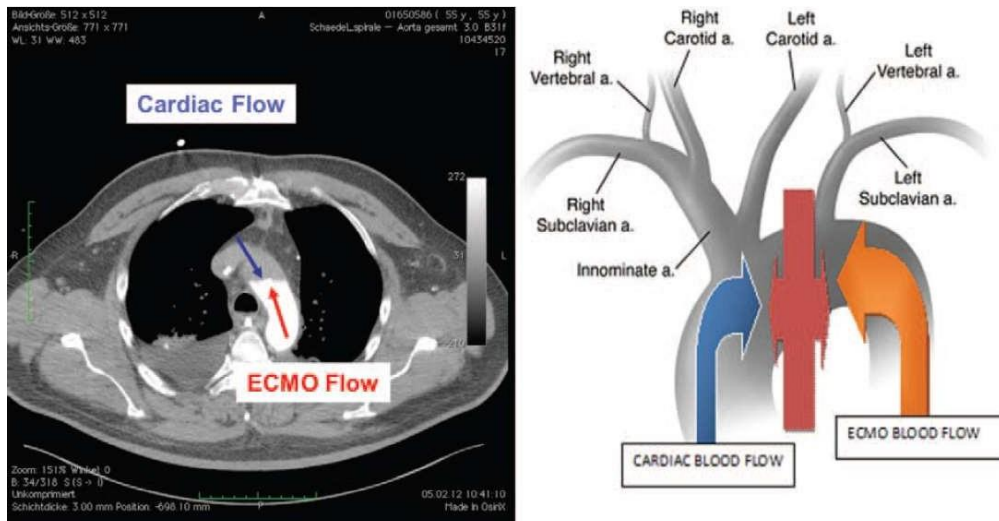
**Figure 23 : Schéma de fonctionnement d'une ECMO veno-artérielle ou ECLS.**

L'ECLS entraîne de fait un débit rétrograde aortique à l'origine d'une de ses limites majeures à savoir une augmentation de la post-charge du VG. La *Figure 24* décrit les courbes pressions volumes d'un patient en CC avec ou sans ECLS mettant clairement en évidence une surcharge en pression et en volume du VG sous ECLS ce d'autant plus que le débit de l'assistance est élevé<sup>ccxlv</sup>. Ceci est responsable d'une dilatation du VG avec augmentation du stress pariétal et une diminution de la perfusion sous endothéliale corrélées avec une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde et une altération du travail cardiaque<sup>ccxlvicxlvii</sup>.



**Figure 24 : Comparatifs de effets hémodynamiques de l'Impella® (bleu) et de l'ECMO veno-artérielle (vert) dans le choc cardiogénique grâce à l'utilisation de courbes pression-volume ventriculaires gauches<sup>ccxlviii</sup>. Dans le choc cardiogénique ischémique, la relation pression-volume télésystolique - télédiastolique est décrite par la ligne en pointillés rouges, le volume d'éjection systolique par la surface définie par la courbe rouge en trait plein. Le patient sain est défini par les courbes et lignes en noir.**

Cette absence de mise au repos du VG ne favorise pas sa récupération et peut ainsi expliquer l'augmentation de mortalité observée en cas de défaillance mono-ventriculaire gauche lorsqu'elle est utilisée (mortalité à J90 x 2.2 comparativement aux CC avec défaillance droite ou biventriculaire)<sup>ccxlix</sup>. Cela peut être responsable d'un syndrome d'Harlequin par défaut d'oxygénation de la partie supérieure du corps par compétition entre le flux antérograde souvent mal oxygéné sortant du VG (cas où la valve aortique s'ouvre) et le flux de l'ECLS appauvri en oxygène lors de son ascension de la fémorale jusqu'à la crosse aortique (Figure 25). Ainsi il existe un risque de majoration de l'hypoxie cérébrale et coronarienne justifiant un monitoring de la paO2 au niveau du membre supérieur droit (cathéter artériel et saturomètre) voire un monitoring continu du NIRS cérébral. Enfin cette compétition de flux gêne l'éjection antérograde du VG défaillant au risque que la valve aortique se s'ouvre plus voire fuie. Cela aboutit potentiellement à la survenue d'un œdème pulmonaire cardiogénique secondaire à la surcharge du VG générée et transmise en amont jusqu'aux capillaires pulmonaires dans 1-20% des cas ce qui grève nettement le pronostic de ces patients<sup>cccl</sup>. L'ECLS est donc contre-indiquée en cas d'insuffisance aortique modérée à sévère. On parle ainsi d'assistance circulatoire et non cardiaque.



**Figure 25 : Visualisation du flux compétitif entre le débit cardiaque persistant transvalvulaire aortique (antérograde) et le débit de l'ECMO veno-artérielle (rétrograde aortique)<sup>ccli</sup>. Selon l'importance balancée des débits antérograde et rétrograde le front des flux est plus ou moins haut situé dans l'aorte. A l'extrême, en cas de débit antérograde du VG nul, le front est situé au niveau de la valve aortique elle-même.**

Afin de prévenir la survenue de cette surcharge VG et pulmonaire, l'optimisation de la gestion de la volémie des patients (euvoémie), du débit d'ECLS (débit minimal suffisant à la perfusion d'organe / habituellement entre 2.5 et 3.5l/min) et de la ventilation mécanique (maintien d'une pression expiratoire positive, positionnement du patient) est toujours nécessaire<sup>cclii</sup>.

Par ailleurs, une décharge du ventricule gauche prophylactique ou curative peut être associée complexifiant la prise en charge et le risque de complications iatrogènes<sup>ccliii</sup>. La CPIA a longtemps été utilisé sur des bases physiopathologiques dans de petites séries de patients (baisse des PCP, diminution de l'OAP cardiogénique radiologique et diminution du diamètre télédiastolique du VG)<sup>ccliv</sup> mais son efficacité sur la survie reste largement débattue<sup>cclv</sup>. L'Impella® dans ce contexte a apporté des éléments en faveur de son efficacité en termes de baisse des pressions capillaires pulmonaires et de défaillance d'organes au travers de séries de cas et d'études physiopathologiques<sup>cclvi</sup>. Récemment une large expérience multicentrique rétrospective sur presque 700 patients dont la moitié avait bénéficié de l'association Impella® + ECLS (ECMELLA) a retrouvé une diminution significative de la mortalité malgré une augmentation significatives des complications vasculaires et des saignements<sup>cclvii</sup>. D'autres préconisent la centralisation chirurgicale de l'ECLS avec décharges directes des cavités droites et gauches, l'adjonction sur le circuit de l'ECLS d'une canule de décharge VG introduite par l'artère sous-clavière gauche à travers la valve aortique<sup>cclviii</sup> ou par thoracotomie latérale gauche à l'apex du VG<sup>cclix</sup>, ou encore la réalisation d'une atrioseptotomie<sup>cclx</sup>.

Depuis une dizaine d'année, il a été observé une augmentation significative de l'utilisation de l'ECLS dans la prise en charge du CC d'origine ischémique ou non en Europe et aux Etats-Unis. Cette larde diffusion repose sur de nombreuses séries publiées au cours des 10 dernières années<sup>cclxiclxi</sup> aux résultats intéressants dans différents types de CC qu'ils soient ischémiques<sup>cclxiii</sup>, sur myocardite<sup>cclxiv</sup>, post-cardiotomie<sup>cclxv</sup> ou encore sur intoxication aux cardiotropes<sup>cclxvi</sup>. Une récente méta-analyse d'études randomisées montre une amélioration de la survie dans l'arrêt cardiaque réfractaire et dans le CC ischémique en comparaison à la CPIA mais ses résultats doivent être interprétés avec précautions en regard du faible nombre de patients considérés (<60 par groupe)<sup>cclxvii</sup>. Les différentes méta-analyses de données observationnelles publiées à ce jour montre la persistance d'une mortalité très élevée de ces patients de l'ordre de 58% à court-terme ainsi que la persistance malgré des équipes entraînées de complications fréquentes (insuffisance rénale aigue 41%, saignements 25%, séquelles neurologiques 21%, infections 21% et ischémie de membre 12% notamment). Il n'existe à ce jour aucune étude randomisée publiée ayant évalué l'efficacité de l'ECLS dans la prise en charge du choc cardiogénique ischémique ou non, même si plusieurs études sont en cours (ANCHOR (NCT04184635), ECLS-SHOCK (NCT03637205), ECMO-CS (NCT02301819)).

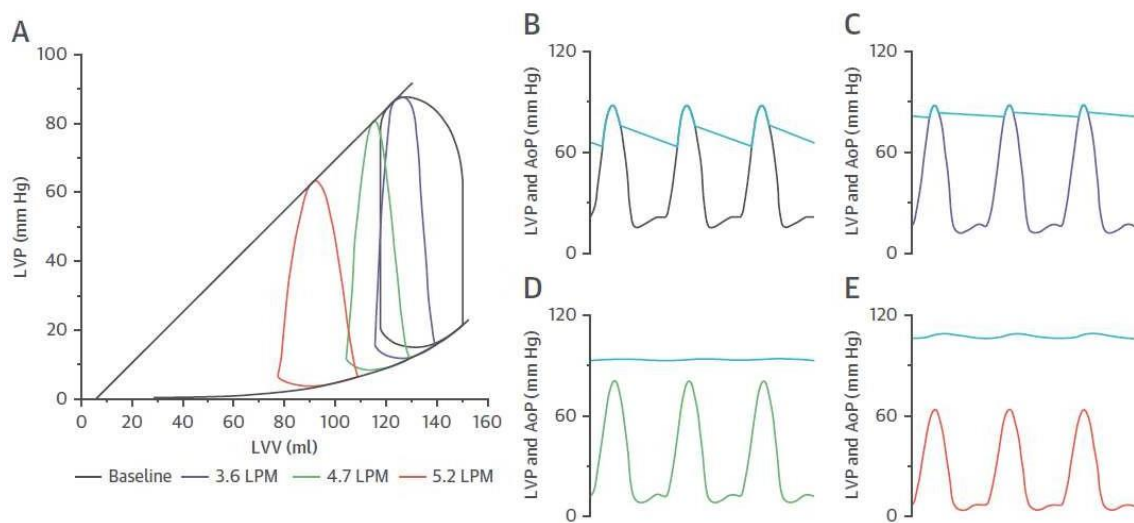
iii) Une assistance mono-ventriculaire gauche : l'Impella® CP et 5.0

Le **système Impella®** (ABIOMED) est une assistance mono-ventriculaire gauche transitoire à débit continu fonctionnant grâce à une pompe axiale rotative qui prélève le sang dans le VG à travers la valve aortique et le réinjecte dans l'aorte ascendante en regard des *ostia* coronaires. Elle peut être implantée par voie percutanée ou par voie chirurgicale (obligatoire pour l'Impella® 5.0) et peut atteindre une vitesse de rotation de 33000 tours/min permettant des débits jusqu'à 5L/min en fonction du type de pompe utilisée. Ce type de dispositif ne doit pas être proposé en cas de valvulopathie aortique sévère (fuite ou sténose), de valve aortique mécanique ou en cas de thrombus intra-ventriculaire gauche.

Trois types de dispositifs sont disponibles : **les dispositifs 2.5** (canule de 12 Fr, débit max 2.2-2.5L/min) et **Impella® CP** (canule 14F, débit maximum 4L/min) sont insérés par voie percutanée fémorale sous anesthésie locale en salle de cathétérisme sous contrôle fluoroscopique et/ou échographique ; alors que le dispositif **5.0** (canule 21F, débit maximum 5,0L/min) est inséré par voie chirurgicale fémorale ou sous-clavière sous anesthésie locale ou générale au bloc opératoire.

L'Impella® entraîne une décharge du VG en permettant une diminution de la PtdVG, une diminution des volumes télédiastoliques et télésystoliques du VG (*Figure 24*)<sup>cclxviii</sup>. Elle entraîne une augmentation significativement plus importante du DC, de la PAM et du flux coronarien que la

CPIA<sup>cclxxix</sup>. Kawashima et al, dans un modèle de CC ischémique chez l'animal, ont mis en évidence une diminution de la consommation en oxygène du myocarde significativement plus importante sous Impella® que sous ECMO démontant son rôle de décharge ventriculaire gauche<sup>cclxxx</sup>. L'Impella® semble donc remplir tous les déterminants du support hémodynamique décrits précédemment<sup>cclxxxi</sup> comme visualisé sur les courbes pressions volumes (Figure 26). Dans le cadre du CC sévère réfractaire, pouvoir assurer un débit supérieur à 3L/min semble nécessaire amenant à privilégier l'utilisation de l'Impella® CP ou 5.0<sup>cclxxxii</sup>. L'avantage net par rapport à l'ECLS réside dans la décharge VG directe qu'elle assure permettant un véritable découplage ventriculo-artériel tel que décrit dans la Figure 26 sous-jacente.



**Figure 26 : Effets hémodynamiques théoriques de l'Impella® sur les pressions et volumes ventriculaires gauches (Figure A) et sur la pression aortique (Figure B) en fonction du débit généré<sup>cclxxxiii</sup>. A noter que l'Impella® CP génère un maximum de 3.2L/min et l'Impella® 5.0 de 5.2L/min. A l'extrême il peut y avoir un découplage ventriculo-artériel complet avec disparition de la pulsativité artérielle du fait du flux continu quasi exclusif généré par l'assistance. AoP, pression aortique ; LPM, litre par min ; LVP, pression ventriculaire gauche ; LVV, volume ventriculaire gauche**

En pratique clinique, l'implantation semble aisée et rapide avec un temps moyen de pose de 17 minutes dans le registre USpella pour l'Impella CP® confirmant sa possible diffusion auprès des cardiologues interventionnels<sup>cclxxxiv</sup>. Néanmoins l'utilisation des dispositifs Impella® est associée à des complications des voies d'abord (hématome (2-6%), faux anévrisme, fistule artério-veineuse, ischémie de membre (5-10%), ...) et à des saignements et transfusions qui semblent moins fréquents que sous ECLS mais plus que sous CPIA<sup>cclxxxv</sup>. L'hémolyse et la thrombopénie modérée (10-20%) sont fréquentes mais sans être toujours cliniquement significatives et existent d'autant plus pour le modèle 2.5 plus petit avec vitesse de rotation plus élevée<sup>cclxxxvi</sup><sup>cclxxxvii</sup>. Le repositionnement, une gestion adéquate de la volémie et une réduction du nombre de tours est souvent suffisant pour



diminuer cette hémolyse et ses conséquences notamment rénales<sup>cclxxviii</sup>. Les autres complications classiques mais rares sont la tamponnade et les complications emboliques (cérébrales et systémiques (<1%)). Il est important de noter que ces complications sont plus fréquentes en cas d'implantation en urgence et dans le contexte du CC comparativement aux indications électives dans le cadre d'angioplasties à risque (risque x 3.5). Ainsi des complications sont retrouvées chez 37.1% des patients en CC dans un registre multicentrique récent et sont associées à une augmentation significative de la mortalité à 1 an (x2.91)<sup>cclxxix</sup>.

Les résultats disponibles à ce jour dans le CC sont quasi exclusivement descriptifs. L'Impella® semble associée à une amélioration des paramètres hémodynamiques (augmentation de l'IC et de la PAM, baisse des PCP), biologiques (amélioration des défaillances d'organes, baisse du lactate sérique) et échographiques (amélioration de la FEVG et du DC)<sup>cclxxx</sup> des patients implantés mais sans réel groupe comparateur.

Le registre USpella américain a permis sur une large série de patients en CC (154 patients), de préciser le type d'assistance et le « *timing* » de sa mise en place. Il a permis de mettre en évidence une amélioration significative de la survie hospitalière par rapport à la CPIA (39,5% contre 65%, p =0.0116), d'autant plus si l'assistance était placée précocement avant l'angioplastie<sup>cclxxxi</sup>. Par la suite ces résultats ont été confirmés chez 287 patients en CC ischémique avec une amélioration nette de la survie d'autant plus si l'Impella® était posée précocement avant l'angioplastie<sup>cclxxxii</sup>. Ce registre suggère même une utilisation très précoce dès la prise en charge initiale du CC de manière contemporaine de l'utilisation d'amines vasopressives et/ou inotropes (survie hospitalière de 68% si Impella® implantée avant usage d'inotropes, de 46% si après usage d'un inotrope, et survie de 35% si implantée après usage de deux inotropes, p< 0.001)<sup>cclxxxiii</sup>. Cet effet délétère des amines vasoactives et le rôle de l'implantation précoce de l'Impella® CP dans le CC ischémique, a depuis été confirmé sur dans le « National Shock Initiative » (n=300) où l'utilisation d'amine et leur nombre a été associée au pronostic quel que soit la profondeur du CC définie par la puissance cardiaque (< ou > 0.6 watts)<sup>cclxxxiv</sup>.

A noter l'utilisation rapportée de l'Impella® dans d'autres étiologies de CC notamment en post-cardiotomie, dans le CC décompensant une insuffisance cardiaque avancée préalable<sup>cclxxxv</sup>, dans la myocardite fulminante<sup>cclxxxvi</sup> ou encore la cardiopathie du péripartum<sup>cclxxxvii</sup>. L'ensemble de ces séries se caractérise par un effectif faible rapporté de manière le plus souvent rétrospective et multicentrique. Les résultats sont intéressants mais insuffisants pour conclure à ce jour et des études dédiées seront nécessaires.

Malheureusement les données randomisées concernant l'Impella® sont rares du fait de la difficulté d'inclusion des patients dans ce type d'études (Table 7)<sup>cclxxxviii</sup>. L'IMPRESS study est la seule étude randomisée ayant comparé la CPIA et l'Impella® CP dans le CC ischémique bénéficiant d'une angioplastie. Cette étude ne retrouve pas de bénéfice à l'utilisation de l'Impella® CP en terme de mortalité à J30 (50% pour le groupe CPIA et de 46% pour le groupe Impella® CP; p=0.9) ou à 5 ans (63% groupe CPIA versus 50% Impella®, p =0.65) mais est à l'origine de nombreuses critiques concernant son manque de puissance et le type de patients inclus<sup>cclxxxixccxc</sup>. Il s'agissait pour la plupart de patients ayant fait un arrêt cardiaque préalable à l'implantation dont la mortalité est secondaire à des lésions neurologiques et non à une défaillance hémodynamique limitant l'extrapolation de ces résultats.

Study	Registry number	Condition	Patients required (n)	Patients enrolled (n)	Duration (months)	Status	Reason for discontinuation
FRENCH TRIAL (2006)	NCT00314847	AMI CS	200	19	52	Discontinued	Low enrolment
ISAR-SHOCK (2006)	NCT00417378	AMI CS	26	26	19	Completed	N/A
IMPRESS in STEMI trial (2007)	NTR1079 <sup>b</sup>	STEMI pre-CS	130	21	22	Discontinued	Low enrolment
RECOVER I FDA (2008)	NCT00596726	PCCS	Up to 20	17	28	Completed	N/A
RECOVER II FDA (2009)	NCT00972270	AMI CS	384	1	18	Discontinued	Low enrolment
RELIEF I (2010)	NCT01185691	ADHF	20	1	33	Discontinued	Low enrolment
DANSHOCK (2012)	NCT01633502	AMI CS	360	~50	40	Enrolling	N/A

**Tableau 7: Etudes randomisées réalisées avec l'Impella® dans le choc cardiogénique. La plupart ont été arrêté du fait d'inclusions trop faibles.**<sup>ccxcii</sup>

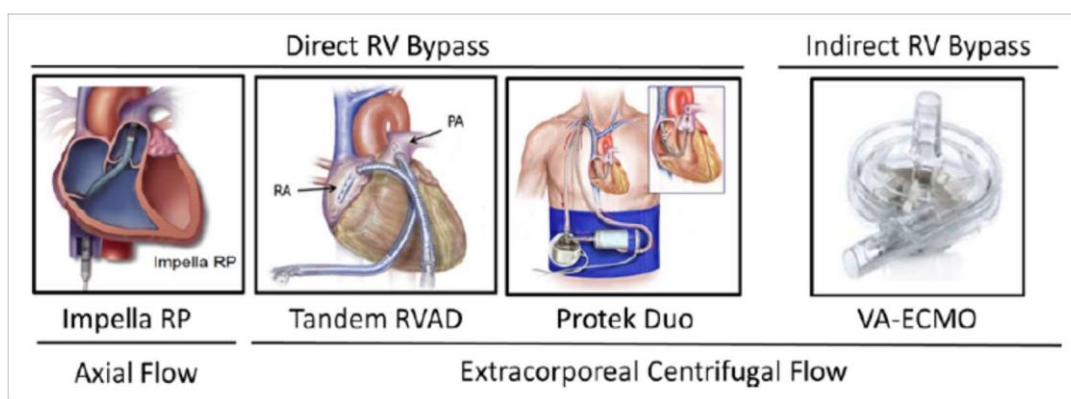
Récemment plusieurs analyses sur de larges cohortes rétrospectives ont soulevé de nombreuses questions. Tout d'abord une analyse comparant 600 patients assistés par Impella® (CP et 2.5) dans un contexte de CC du registre multicentrique européen EUROSHOCK aux patients ayant été inclus dans l'étude IABP SHOCK II (ayant comparé en 2012 la CPIA versus le traitement conventionnel)<sup>ccxcii</sup> ne retrouvait pas de différence de mortalité à J30 entre les deux groupes après appariement (46.1% groupe Impella® contre 45.2% groupe CPIA, p = 0.9). Par contre il existait significativement plus de complications dans le groupe Impella® (saignements sévères 10.4 contre 1.7% et infections 38.2 contre 17.4%, p <0.01 dans les deux cas) expliquant probablement ces résultats avec l'Impella® malgré des effets hémodynamiques supérieurs. Par la suite deux analyses rétrospectives sur de larges registres américains ont confirmés ces résultats. Dans une première analyse de deux registres d'angioplastie coronaire américains (CathPCI et Chest Pain-MI / n = 28304 patients avec un IDM compliqué de CC), 1680 patients en CC ischémique ayant reçu une CPIA ou une Impella® ont été appariés et comparés. Dans cette analyse une augmentation de la mortalité hospitalière (45 contre 34.1%, p < 0.01) était relevée parallèlement une fois de plus à un risque beaucoup plus élevé de saignements (31.3 contre 16%, p < 0.001).

Dès lors les résultats d'études randomisées de grande ampleur deviennent d'autant plus nécessaires et urgents. L'étude DANSHOCK débutée en 2012 devenue DANGERSHOCK devant des difficultés à inclure, est toujours en cours de recrutement dans le choc cardiogénique ischémique. Elle vise à randomiser 360 patients entre CPIA et Impella® CP mais peine également à inclure des malades (NCT01633502). Les caractéristiques des 100 premiers patients ont été publiés en 2019<sup>ccxciii</sup> et révélaient des patients en CC profond avec une FEVG à 20%, un lactate artériel à 5.5mmol/l et une PAS à 76 mmHg laissant craindre un support insuffisant par Impella® CP qui ne peut assurer qu'un débit maximal de 3 à 3,2l/min. L'étude ULYSS (PHRC 19-0094, PI national Pr L.Bonello (Marseille) et Dr C.Delmas (Toulouse)) qui vise à étudier la place de l'implantation précoce de l'Impella® CP dans le choc cardiogénique ischémique à un stade précoce a ainsi été montée pour répondre à cette question et devrait débiter prochainement.

A ce jour seule l'Impella® 5.0 est remboursée en France depuis 1an dans le CC post-cardiotomie mais ne l'est pas dans le CC ischémique ce qui limite grandement son utilisation.

#### iv) Cas particulier de l'assistance droite

La défaillance ventriculaire droite est fréquente dans le CC qu'elle soit isolée (8-10% des CC) ou associée à la défaillance gauche (30-50% de défaillances biventriculaires dans les CC<sup>ccxciv</sup>) mais reste mal évaluée et probablement sous-estimée. En cas de défaillance biventriculaire l'utilisation de l'ECLS technique bien connue et robuste ne fait pas débat. Par contre en cas de défaillance droite isolée ou survenant chez un patient sous assistance gauche aigue ou chronique (left ventricular assist device (LVAD)) l'arsenal thérapeutique était assez limité jusqu'à peu. Désormais différentes techniques spécifiques se sont développées afin de palier ce vide<sup>ccxcv</sup> (Figure 27).



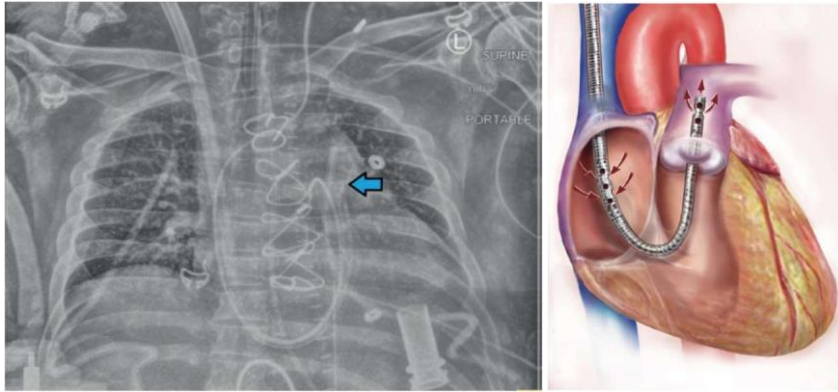
**Figure 27 : Différentes assistances mono-ventriculaires droites aigues disponibles<sup>ccxcvi</sup>. A noter que le TandemHeart RVAD n'est pas disponible en France.**

Certains ont pu décrire l'utilisation de l'ECLS centrale chirurgicale comme assistance droite-droite plus ou moins couplée à un oxygénateur. Une canule aspire dans l'oreillette droite ou le VD et l'autre réinjecte dans l'artère pulmonaire. Afin de limiter les complications de l'abord chirurgical

d'autre ont pu proposer un abord percutané avec canule aspirant dans l'oreillette droite à partir d'un abord veineux fémoral et l'autre réinjectant dans l'artère pulmonaire grâce à une canule coudée montée sous fluoroscopie sur guide par un abord jugulaire droit ou sous-xyphoïdien<sup>ccxcvii</sup>.

Depuis juillet 2017, l'**Impella RP**<sup>®</sup> spécialement désignée pour une insertion percutanée dans l'artère pulmonaire à travers le VD et la valve pulmonaire est disponible en France. Il s'agit d'une pompe microaxiale de 22 Fr montée sur un cathéter de 11 Fr qui aspire dans la veine cave inférieure et éjecte dans l'artère pulmonaire assurant un débit jusqu'à 4L/min pour 33000 tours/min<sup>ccxcviii</sup>. Les premiers résultats montraient une diminution de la PVC et de la POD associée à une augmentation de l'IC et à un sevrage rapide des drogues inotropes et vasopresseives<sup>ccxcix</sup>. Une série plus large de 60 patients dont 31 présentant une défaillance droite post assistance monoventriculaire gauche chronique retrouvait chez ces patients complexes une mortalité de 26.7% à J30 malgré une hémolyse chez 21.7% et des saignements majeurs dans 48.3% des cas<sup>ccc</sup>. Malgré de petites séries aux résultats intéressants<sup>ccci</sup>, une analyse de la base de données MAUDE (manufacturer and user facility device experience aux Etats-Unis) a confirmé des saignements fréquents (42.9%) mais également des complications vasculaires (22.9%), des complications thrombotiques (17.1%) et des fractures de l'assistance à l'origine de 34.2% des échecs de traitements<sup>cccii</sup>. Par la suite la FDA a émis une lettre intitulée « Increased risk of mortality in patients receiving Abiomed Impella<sup>®</sup> RP system – Letter to Health Care Providers » destinée aux cardiologues interventionnels le 21.05.2019 devant une mortalité plus élevée dans la vraie vie (proche de 50-55%). Des données plus solides seront donc nécessaires à l'avenir avant une éventuelle diffusion ou un arrêt de commercialisation de cette assistance.

**ProtekDuo**<sup>®</sup> est une canule à double lumière de 29 ou 31Fr qui est implantée par voie percutanée dans la veine jugulaire interne droite sous guidage échocardiographique et scopique (*Figure 28*). La portion distale de la canule est positionnée dans le tronc de l'artère pulmonaire grâce à un guide rigide. Les orifices d'entrée de la canule sont positionnés dans l'oreillette droite et l'orifice distal d'éjection est lui positionné en distalité dans le tronc de l'artère pulmonaire. La mise en place de la canule peu se faire indifféremment au bloc opératoire ou en salle de cathétérisme interventionnel. Cette canule ProtekDuo<sup>®</sup> peut ensuite être connecté à différentes assistances extracorporelles capables de générer un débit à savoir une console d'ECLS ou de TandemHeart avec ou sans la mise en place d'un oxygénateur dans le circuit extracorporel. Son implantation prend 20 à 30 min<sup>ccciii</sup> et permet de générer un débit allant jusqu'à 4l/min<sup>ccciv</sup>. Elle est associée à une baisse de la PVC et de la POD ainsi qu'à une amélioration de l'IC<sup>cccvcvccvccvii</sup> et de la SVO2<sup>cccvi</sup>. Elle permet par ailleurs un sevrage rapide des drogues inotropes et vasopresseives<sup>cccixccc</sup>.



**Figure 28 : Canule ProtekDuo en place avec sa distalité (flèche bleu) au niveau du tronc de l'artère pulmonaire<sup>cccixccxii</sup>.**

La Table 8 décrit les caractéristiques principales des différentes séries publiées à ce jour. Elle a été utilisée essentiellement dans la défaillance droite post implantation d'assistance cardiaque chronique monoventriculaire gauche (50-70%) ou post transplantation cardiaque mais également dans les défaillances droites médicales (IDM notamment). Dans la très grande majorité elle est utilisée en association au TandemHeart (> 70% des cas) sans oxygénateur (> 80% des cas). Ses complications potentielles sont l'hémolyse (10-25%)<sup>cccxi</sup>, les saignements au site d'insertion (0 à 12%)<sup>cccxi</sup> et digestifs (jusqu'à 45%)<sup>cccxi</sup>, le déplacement de la canule (7 à 8%)<sup>cccxi</sup>, la survenue d'un AVC (0 à 18%)<sup>cccxi</sup>, le sepsis (jusqu'à 60%)<sup>cccxi</sup>, l'apparition ou la majoration d'une fuite tricuspide préexistante (36%)<sup>cccxi</sup>, l'apparition d'un syndrome cave supérieur (2.5%) ou la thrombose/complication mécanique de l'assistance externe associée (2.5%).<sup>cccxi</sup>

Premier Auteur	Revue et Année	Nombre patients	Age (ans)	Indications	Assistance	Durée de support (j)	Sevrage	Mortalité hospitalière
Badu. B	ASAIO J 2020	40	53	PCC 45%, CC 30%	TandemHeart	13,8	72,5% (PCC 94%, CC 42%)	32,5% (PCC 11%, CC 58%)
Coromiolas.EJ	J Card Fail 2019	19	61,7	PCC, HTx et LVAD	TandemHeart/Centrimag	NA	NA	21,10%
Salna.M	Interactive Cardiovasc and Thoracic Surg 2020	27	63	LVAD 100%	TandemHeart	11	85%	15%
Ravichandran.AK	ASAIO J 2018	17	56,3	LVAD 70,6%, HTx 12%, autres 12%	TandemHeart	10,5	23%	41%
Oliveros.E	J Invasiv cardiol 2021	11		IDM, postpartum, post chirurgie thoracique néoplasique, EP, PCC	TandemHeart	58	NA	18%
Schmack.B	J Thoracic Dis 2019	11	51,6	LVAD 100%	TandemHeart	16,8	90,90%	17,30%
Kremer.J	ESC Heart Fail 2020	10		Post AMI 100%		10	40%	40%

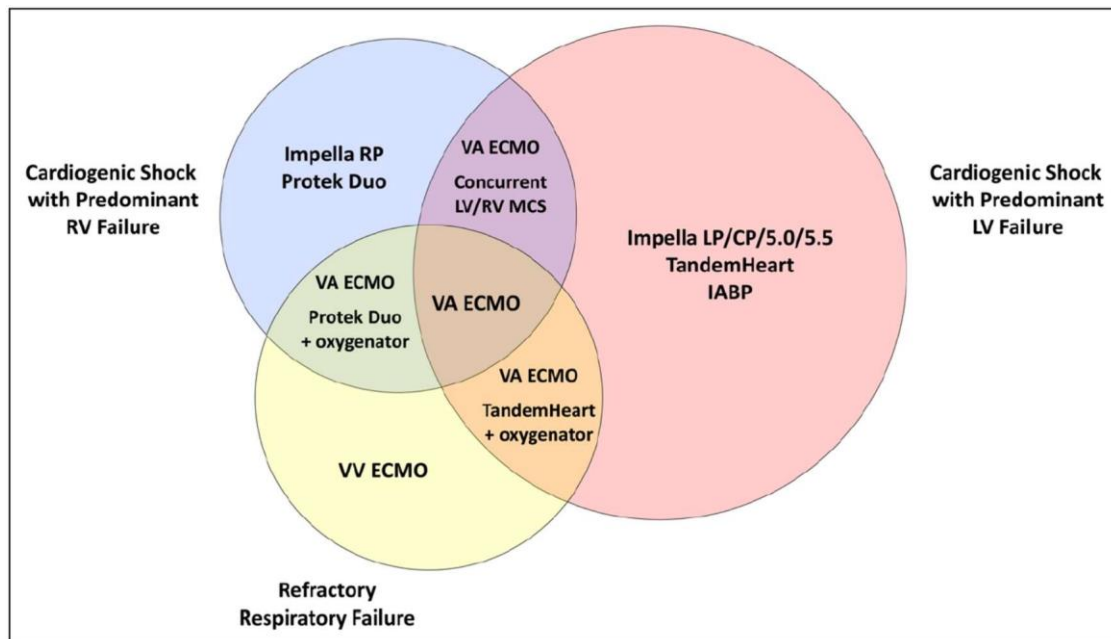
**Tableau 8 : Descriptif des différentes séries de cas publiées à ce jour concernant l'utilisation de la canule ProtekDuo dans la prise en charge du choc cardiogénique. AMI, infarctus aigu du myocarde ; CC,**

choc cardiogénique ; EP, embolie pulmonaire ; HTx, transplantation cardiaque ; IDM, infarctus du myocarde ; LVAD, assistance monoventriculaire gauche chronique ; NA, données non disponibles ; PCC, choc cardiogénique post-cardiotomie

#### d) Perspectives de l'assistance cardio-circulatoire

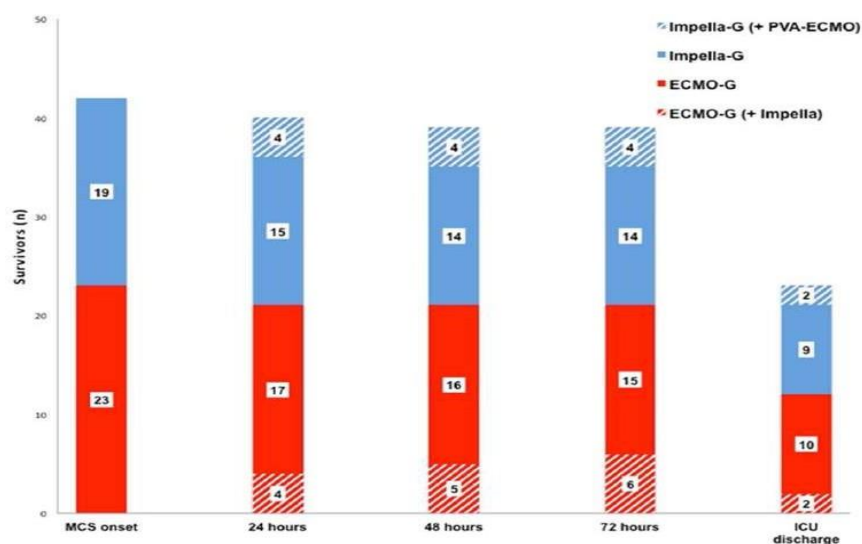
Vu l'hétérogénéité de la présentation initiale mais également de l'évolutivité du CC, et vu les différentes assistances existantes avec leurs avantages et inconvénients propres, une optimisation et une personnalisation de la prise en charge des patients en CC doit pouvoir être réalisée par des changements de type de support ou leur combinaison. Dans une large série rétrospective de 1414 patients en CC inclus entre 2016 et 2019 sur 8 centres américains, 41% avaient bénéficiés de l'implantation d'une CPIA, 10% d'une Impella® seule, 7% de l'association CPIA et ECLS, 6% de l'implémentation d'une CPIA par une Impella®, 5% d'une ECLS seule et 4% de l'association ECLS + Impella®. Dans cette série seuls 25% des patients n'avaient pas reçu d'assistance circulatoire au cours de leur prise en charge<sup>cccxxii</sup>.

Ainsi, en se basant sur les assistances disponibles et en tenant compte des effets hémodynamiques et respiratoires propres à chacune d'entre elles, il est possible d'envisager une prise en charge spécifique à chaque patient et possiblement évolutive dans le temps comme le rappelle la *Figure 29*.



**Figure 29** : Correspondance des effets hémodynamiques et respiratoires potentiels des différentes assistances disponibles avec la présentation clinique du patient en choc cardiogénique. IABP, contre-pulsion intra-aortique par ballonnet ; LV, ventricule gauche ; RV, ventricule droit ; VA-ECMO, extracorporeal membrane oxygenation venoartérielle (=ECLS)

De plus en plus de protocoles associent en effet le haut débit de perfusion d'organe généré par l'ECLS à une décharge ventriculaire gauche antérograde par Impella®. Dans une série initiale de 42 patients (19 sous Impella® et 23 sous ECLS), l'équipe de Montpellier avait ainsi décrit une stratégie globale visant à implémenter l'Impella® par l'adjonction d'une l'ECLS en cas de défaillance respiratoire secondaire ou en cas de support hémodynamique insuffisant, et d'un autre côté la possibilité d'associer l'Impella® comme décharge du VG ou comme stratégie de sevrage de l'ECLS si nécessaire (Figure 30)<sup>cccxxiii</sup>. Cette stratégie a depuis été largement étudiée et rapportée dans la littérature notamment grâce à une large analyse de 686 patients sous ECLS dont presque la moitié (n=337, 49%) avait bénéficié d'une décharge VG par Impella® contemporaine (<2h après la pose de l'ECLS). Grâce à plusieurs analyses en sous-groupes et à un appariement des patients (255 patients ECLS seule contre 255 Impella® + ECLS (ECMELLA)), une réduction du risque relatif de décès à J30 de 21% a pu être mise en évidence (HR 0.79 (0.63-0.98 IC95%, p = 0.03) avec un effet cohérent à travers les différents sous-groupes analysés (âge, sexe, niveau de lactate, arrêt cardiaque préalable, type de CC,...). La mise en place précoce de la décharge VG par Impella® (< 2h) expliquait l'efficacité puisqu'une décharge mise en place > 2h après l'ECLS n'était plus associée à une amélioration de la mortalité. Néanmoins la combinaison de l'Impella® et de l'ECLS (ECMELLA) était à associer à une augmentation significative des complications à type de saignements modérés et sévères, d'hémolyse, de nécessité de reprise chirurgicale de la voie d'abord et de nécessité de recours à l'EER (17.9 contre 38.4% ; 33.6 contre 22.4% ; 12.3 contre 21.6% ; 39.1 contre 58.5% dans les groupes ECLS seule contre ECMELLA respectivement) et ceci quels que soient les sous-groupes étudiés.



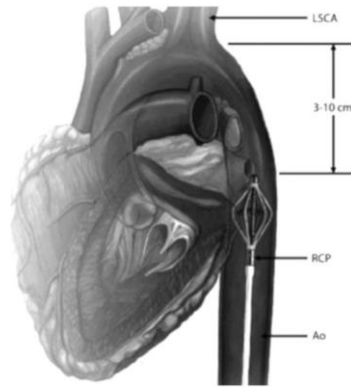
**Figure 30 : Evolution du type de support circulatoire dans le temps en fonction du support initial : en bleu = Impella® et en rouge = ECMO. L'apparition d'hachures signifie l'adjonction de l'Impella® pour le groupe ECMO et de l'ECMO pour le groupe Impella® initial. ECMO, extracorporeal membrane oxygenation (=ECLS) ; MCS, assistance circulatoire mécanique.**

L'absence de preuve solide quant à leur efficacité clinique même si l'efficacité hémodynamique a pu être démontrée, les complications associées fréquentes et possiblement mortelles, de même qu'un coût important de ces assistances justifie l'utilisation dans des centres experts avec équipe multidisciplinaire pouvant discuter au cas par cas le projet du patient et la manière d'y arriver.

D'autres assistances circulatoires ont pu être développées ou sont en cours de développement mais semblent à ce jour grevées des mêmes problématiques. Leur développement est souvent arrêté précocement ou reste confidentiel :

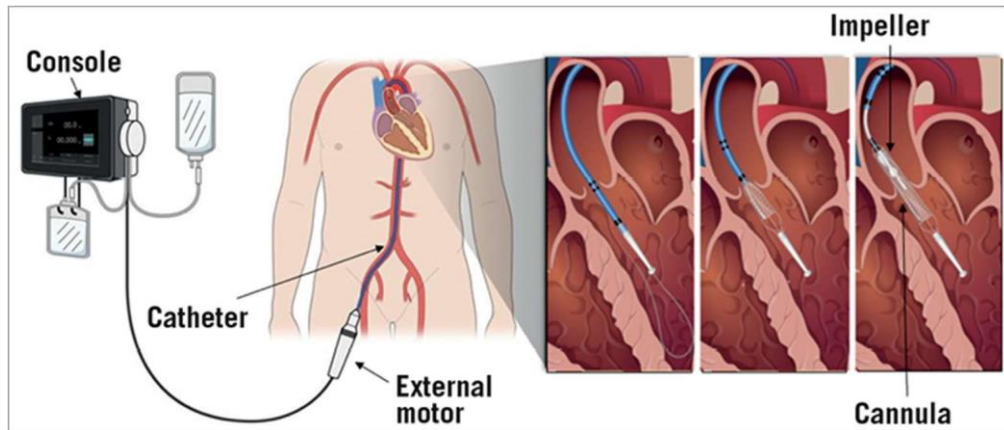
- **Catheter de Reitan®** : Il se compose d'une tête de pompe montée sur un cathéter avec une hélice au sein d'une cage pliable (*Figure 31*). Il est positionné dans l'aorte descendante créant un gradient de pression entre l'aorte en aval et en amont du cathéter réduisant la postcharge du VG et améliorant la perfusion des organes périphériques<sup>cccxxiv</sup>. Après des études précliniques chez le porc, la première étude clinique a été réalisée au cours d'angioplasties coronaires dites à risque chez des 10 patients avec FEVG altérée (environ 30%) et anatomie coronaire complexe. L'insertion a été possible pour 9 patients et la pompe a permis la création d'un gradient aortique de 9.8mmHg avec une rotation à environ 10500 tours/minute associée à une hémolyse biologiquement significative malgré un support court de 79min<sup>cccxxv</sup>. Une deuxième étude pilote a testé le support par cathéter de Reitan® chez 20 patients (18 implantés finalement) en bas débit cardiaque sur IC chronique (FEVG 20%, IC 1.79l/min/m<sup>2</sup>, DFG 38ml/min/m<sup>2</sup>, cardiopathie ischémique 60%). Au cours d'un support plus prolongé (18.3 +/- 6.3 h), il a été mis en évidence une augmentation significative de l'IC (1.84 à 2.22 à H12 et 2.41l/min/m<sup>2</sup> à H24, p = 0.04) au prix d'une hémolyse biologique minimale<sup>cccxxvi</sup>. Mais cette amélioration de l'IC sans modification des PCP dans un contexte de nette amélioration de la fonction rénale (baisse de la créatinine et amélioration du DFG) avec amélioration franche de la diurèse (71ml/h à 227ml/h à H12, p = 0.006) laisse envisager de nombreux biais et facteurs confondants notamment une amélioration directe de la perfusion rénale, un effet des diurétiques (100% des patients) et inotropes (50% des patients) associés administrés parallèlement et un rétablissement de conditions de charge à l'origine de l'amélioration du DC (Loi de Frank-Starling).





**Figure 31 : Schéma montrant le Cathéter de Reitan® en place 5 à 10 cm sous le départ de l'artère sous-clavière gauche dans l'aorte thoracique descendante<sup>cccxxvii</sup>.**

- Heartmate percutaneous heart pump (PHP) :** Il s'agit d'une pompe axiale de 24 Fr rétractile montée sur cathéter inséré à travers la valve aortique sous contrôle scopique à partir d'un abord artériel fémoral sur un introducteur de 14 Fr (*Figure 32*). Elle permet de délivrer un débit pouvant atteindre 5l/min selon les premiers résultats rapportés chez 8 patients lors d'angioplasties coronaires à risque<sup>cccxxviii</sup>. L'étude SHIELD I a permis d'inclure prospectivement et en multicentrique 50 patients (49 implantés finalement) pour lesquels une angioplastie à haut risque était programmée (âge 67 ans, homme 84%, FEVG 28%, diabète 48%). Le débit maximum délivré par la pompe était de 2.2l (0.6-5.2) pour une durée de support de 60 min (20-155). Une augmentation significative de l'IC (2.19 à 2.52 l/min/m<sup>2</sup>, p<0.001), de la PAM (82.8 à 92.1 mmHg, p<0.001) et de la puissance cardiaque (0.75 à 0.95 watts, p<0.001) ont été rapporté sans modification des PCP. Il y a eu 2 insuffisance aortique de novo (4%), 2 saignements majeurs (4%) et 3 décès à J30 (6%). L'étude SHIELD II visait la comparaison de la PHP et de l'Impella 2.5 chez 425 patients devant bénéficier d'une angioplastie à haut risque mais a été arrêté prématurément en 2017 devant des dysfonctionnements de l'assistance. Les résultats concernant les 75 patients inclus ont été récemment rapportés confirmant l'augmentation significative de la PAM et de l'IC sous support mais également la survenue de complications en lien avec une dysfonction de l'assistance dans 6.7% des cas. Son développement dans le CC initialement programmé a donc été suspendu après seulement 6 cas réalisés.

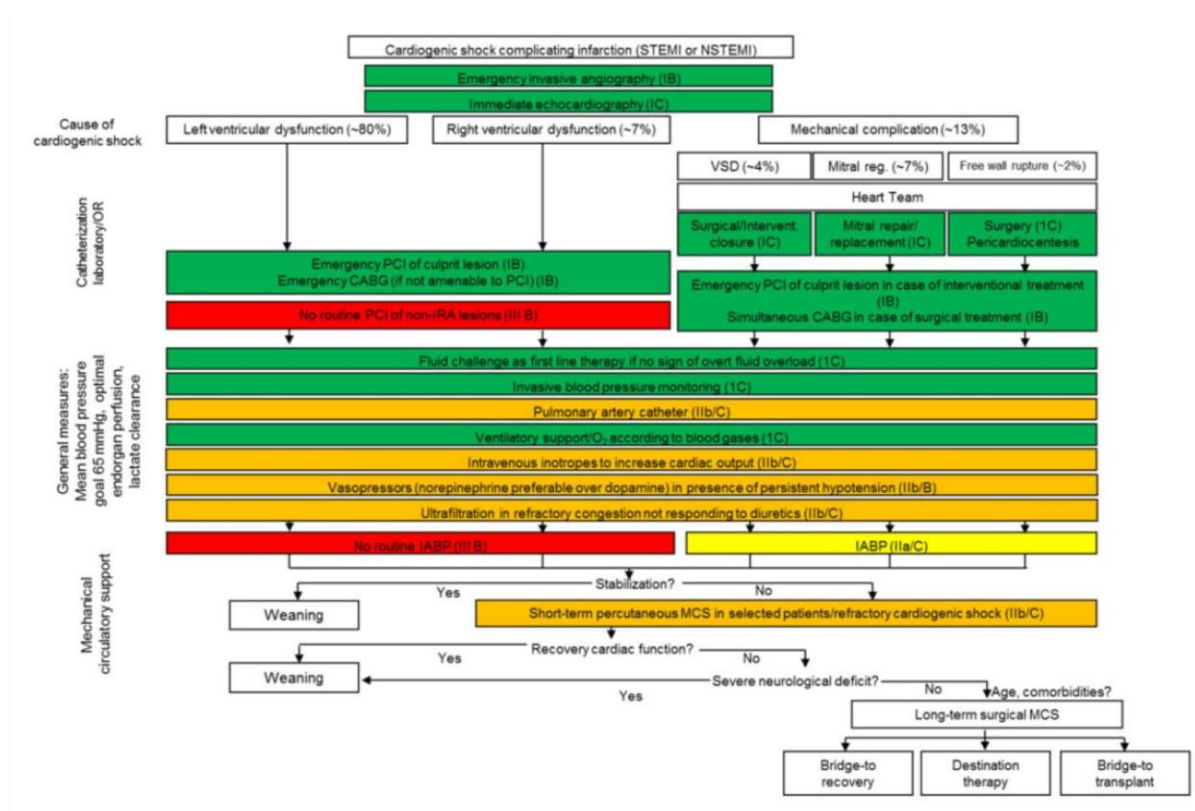


**Figure 32 : Composants de l'assistance cardio-circulatoire Heartmate PHP.** L'insertion percutanée se fait par abord artériel fémoral (désilet de 14 Fr). L'impeller auto-expansible est libéré en regard de la valve aortique (24 Fr).

### 13. Etat des lieux des recommandations et niveaux de preuve

Du fait des preuves insuffisantes essentiellement basées sur des séries rétrospectives, quelques cohortes prospectives et de rares études prospectives interventionnelles randomisées de grande ampleur (études SHOCK, IABP SHOCK II, CULPRIT-SHOCK notamment), de nombreux groupes d'experts et sociétés savantes ont proposé des algorithmes de prise en charge du CC<sup>cccxxx</sup>. Le plus souvent ces algorithmes se sont évertués à décrire la prise en charge du CC ischémique uniquement. Récemment certains groupes comme le groupe « Urgences et Soins Intensifs de Cardiologie » de la société française de cardiologie ont différencié le CC ischémique du choc cardiogénique non-ischémique<sup>cccxxx</sup> puisque le diagnostic et les prises en charge sont différents et reposent sur des niveaux de preuve différents (bien moindres encore pour le CC non-ischémique). Ces différents protocoles sont décrits en *Annexe 6*. Les points cruciaux sont la recherche et le diagnostic précoce du CC, la mise en œuvre dès que possible des thérapeutiques générales et symptomatiques (conditionnement du patient, oxygénothérapie, gestion de la volémie, début des inotropes/vasopresseurs), et la prise en charge étiologique la plus précoce possible notamment en cas de CC ischémique dans un centre qui le permet. Par la suite tous s'accordent sur la nécessité d'un monitoring rapproché multimodal en service de soins critiques spécialisés directement en centre expert ou en lien avec un centre expert. En cas de dégradation une assistance circulatoire doit pouvoir être envisagée et un éventuel transfert vers un centre expert réalisé pour discuter des projets terminaux d'insuffisance cardiaque avancée à savoir transplantation ou assistance cardiaque chronique.

La Figure 33 sous-jacente extraite d'une revue récente de la littérature permet de visualiser simplement l'état des lieux des niveaux de preuve (vert = classe I = on doit faire), jaune (classe IIa = il est licite de faire), orange (classe IIb = il est possible de faire) et rouge (classe III = il ne faut pas faire).

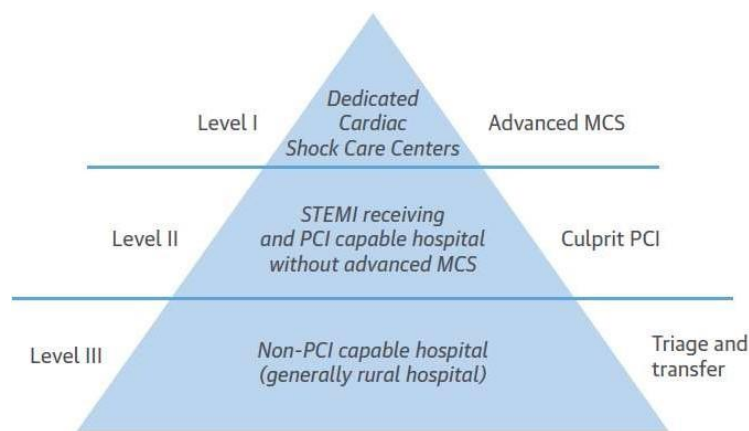


**Figure 33 : Algorithme de prise en charge du choc cardiogénique sur phase aigue d'infarctus du myocarde.** Les classes de recommandations sont basées sur les recommandations européennes de l'ESC les plus récentes au moment de la publication (recommandations du SCA avec et sans sus décalage du segment ST 2017 et insuffisance cardiaque 2016).

#### 14. Intérêt de centres experts et de protocoles formalisés de prise en charge du choc cardiogénique

Vu les faibles niveaux de preuve des différentes thérapeutiques disponibles et utilisées pour la prise en charge du CC, les complications potentielles inhérentes à ces traitements ou supports et les couts engendrés, il est important de prendre en charge ces patients au sein de structures multidisciplinaires expertes capable de discuter rapidement les modalités de prise en charge et le projet pour chaque patient. Ces structures appelées « CS center » par les anglo-saxons se doivent de réunir cardiologues (intensivistes, interventionnels, rythmologues et spécialisés en insuffisance cardiaque), chirurgiens (cardiaques et vasculaires) et réanimateurs au sein d'équipes spécialisées joignables 24/24h et 7/7<sup>ccccxxxi</sup>. Ces équipes doivent disposer sur site d'un plateau de cardiologie interventionnelle, de chirurgie cardiaque et vasculaire capable de réaliser à toute heure une

angioplastie coronaire, la pose d'une assistance circulatoire plus ou moins lourde et les traitements définitifs de l'insuffisance cardiaque avancée à savoir transplantation cardiaque et assistance cardiaque chronique (Figure 34). Les compétences retrouvées au sein de cette équipe spécialisée dans le CC sont essentielles<sup>cccxxxii</sup>. Ainsi, la présence d'un ou plusieurs médecin(s) ayant à la fois des compétences de cardiologie et de réanimation permettant une approche globale du patient, a démontré son intérêt en termes de réduction de la mortalité intra-hospitalière cardiovasculaire dans plusieurs séries publiées de patients en CC<sup>cccxxxiii</sup> avec notamment une réduction significative de la mortalité sous ECLS (23.3 contre 60.7% dans une population de 2431 patients appariée sur les facteurs usuels,  $p < 0.010$ )<sup>cccxxxiv</sup>.

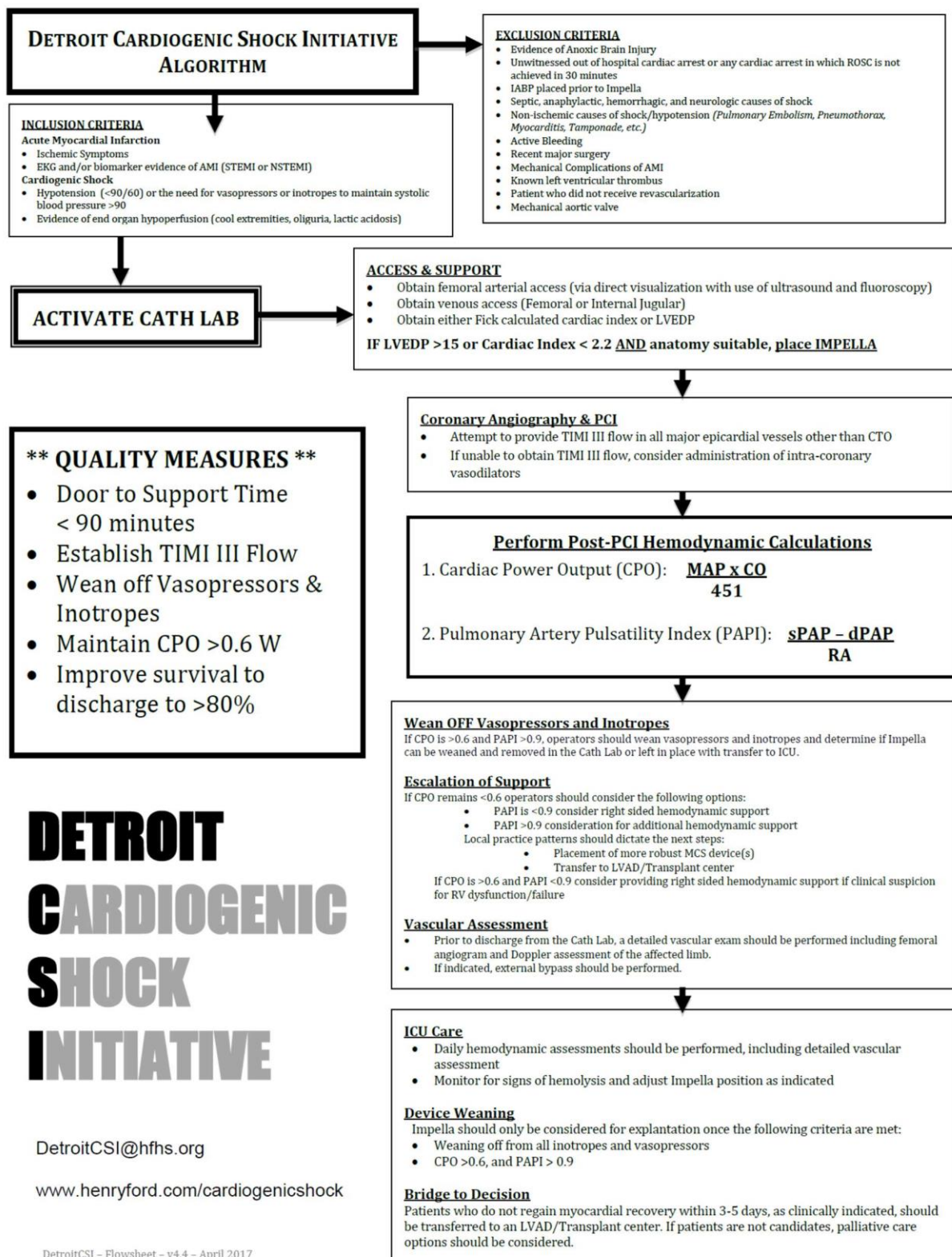


**Figure 34 : Différents niveaux de prise en charge du choc cardiogénique classés en 3 types de centres en fonction des expertises disponibles sur place.** Le niveau I est le centre expert capable de réaliser une angioplastie primaire mais également d'implanter tous types d'assistances circulatoires aiguës et chroniques. Le niveau II est un centre capable de réaliser une angioplastie primaire et éventuellement de mettre en place certaines assistances non lourdes. Le centre de niveau III est un centre sans accessibilité sur place à l'angioplastie primaire ou à une assistance circulatoire.

Il a été bien démontré une relation entre le volume de patients en CC pris en charge par an et le pronostic de ces derniers dans plusieurs séries. Ainsi dans une analyse rétrospective sur 533179 hospitalisations aux Etats-Unis dans 2675 structures hospitalières, la mortalité hospitalière était 1.27 fois plus élevée dans un centre traitant <27 CC contre un centre avec > 107 cas par an<sup>cccxxxv</sup>. Cette différence de pronostic ne s'expliquait pas par une différence de présentation initiale des patients mais reposait également sur des prises en charge pharmacologiques et invasives différentes (techniques d'angioplastie, recours à l'assistance circulatoire, rénale ou respiratoire)<sup>cccxxxvi</sup>.

Par ailleurs, la protocolisation de la prise en charge dans ces équipes multidisciplinaires a également montré son efficacité en termes d'uniformisation des pratiques, d'atteinte de critères d'efficacité organisationnelle mais également de réduction de la mortalité hospitalière. Un bel et récent exemple est le « Detroit Shock Initiative (DSI) » devenu « National Shock Initiative »

(NCT03677180) au sein de 65 puis désormais 80 centres américains qui ont formalisé la prise en charge du CC ischémique avec utilisation systématique d'une évaluation hémodynamique invasive par cathétérisme droit associé à des critères précis d'implantation précoce d'une assistance circulatoire par Impella® CP (*Figure 35*)<sup>cccxxxvii</sup>. La mise en place du protocole a permis d'atteindre les objectifs fixés à savoir la mise en place précoce avant l'angioplastie de l'Impella® dans 74% des cas, de réduire le temps entre la prise en charge initiale à domicile et la pose de l'assistance à 85 +/-63 min, d'obtenir un flux TIMI 3 en fin de procédure dans 90% des cas et de réaliser un cathétérisme droit dans 92% des cas. Parallèlement à cette amélioration des critères organisationnels de prise en charge, ils rapportent dans leur série initiale monocentrique une amélioration significative de la survie hospitalière (75 contre 51% par rapport à la période pré-protocole) confirmée par la publication des premiers résultats multicentriques sur 171 patients avec une mortalité à 30j de 28%. Ceci alors que les patients présentaient un CC ischémique profond (âge 63 ans, PA 79/51, lactate 5.3 mmol/l, inotropes 83%) équivalents aux patients inclus dans les études IABP SHOCK II<sup>cccxxxviii</sup> et Culprit SHOCK<sup>cccxxxix</sup> ou la mortalité était respectivement de 40 et 51%<sup>cccxl</sup>.



# DETROIT CARDIOGENIC SHOCK INITIATIVE

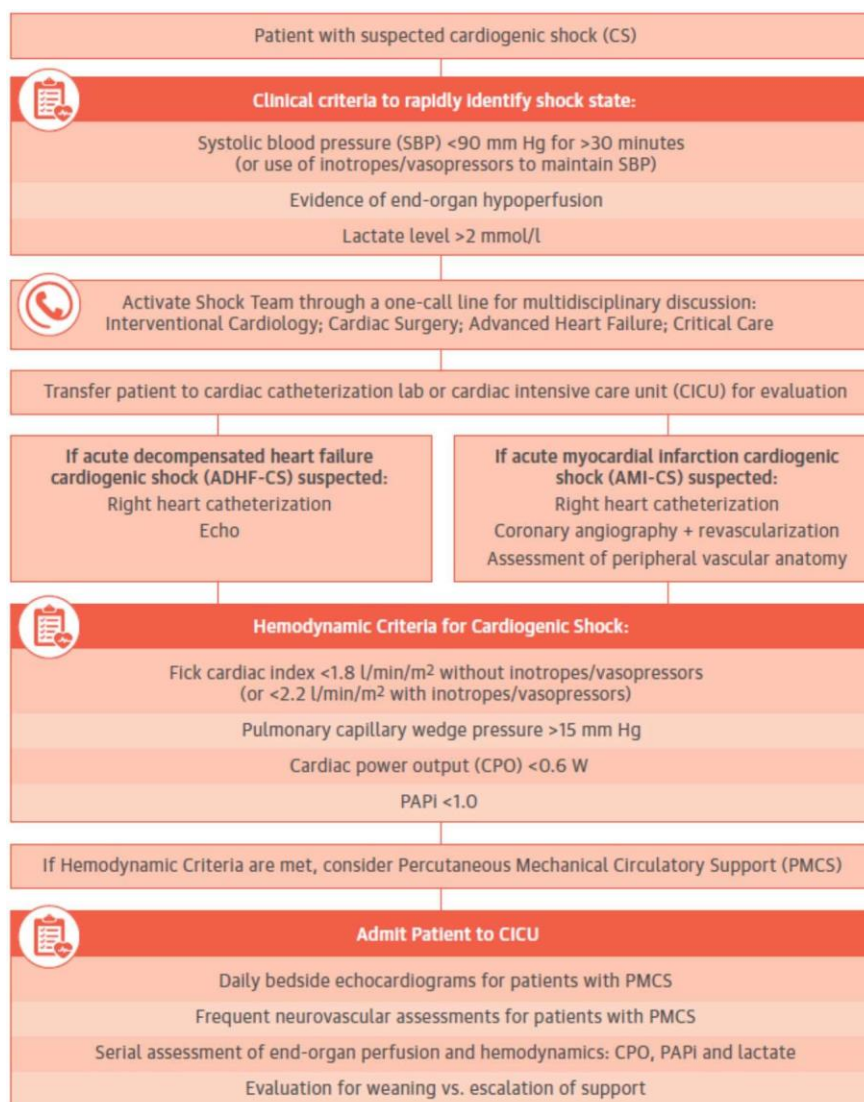
DetroitCSI@hfhs.org

www.henryford.com/cardiogenicshock

DetroitCSI - Flowsheet - v4.4 - April 2017

**Figure 35 : Algorithme de prise en charge du choc cardiogénique développé à Détroit puis diffusé au sein du « National Shock Initiative » regroupant à ce jour 80 centres américains. CPO, puissance cardiaque ; ICU, soins intensifs/réanimation ; LVAD, assistance monoventriculaire gauche chronique ; MAP, pression artérielle moyenne ; PAPd, pression artérielle pulmonaire diastolique ; PAPI, index de pulsatilité artérielle pulmonaire ; PAPm, pression artérielle pulmonaire moyenne ; PAPs, pression artérielle pulmonaire systolique**

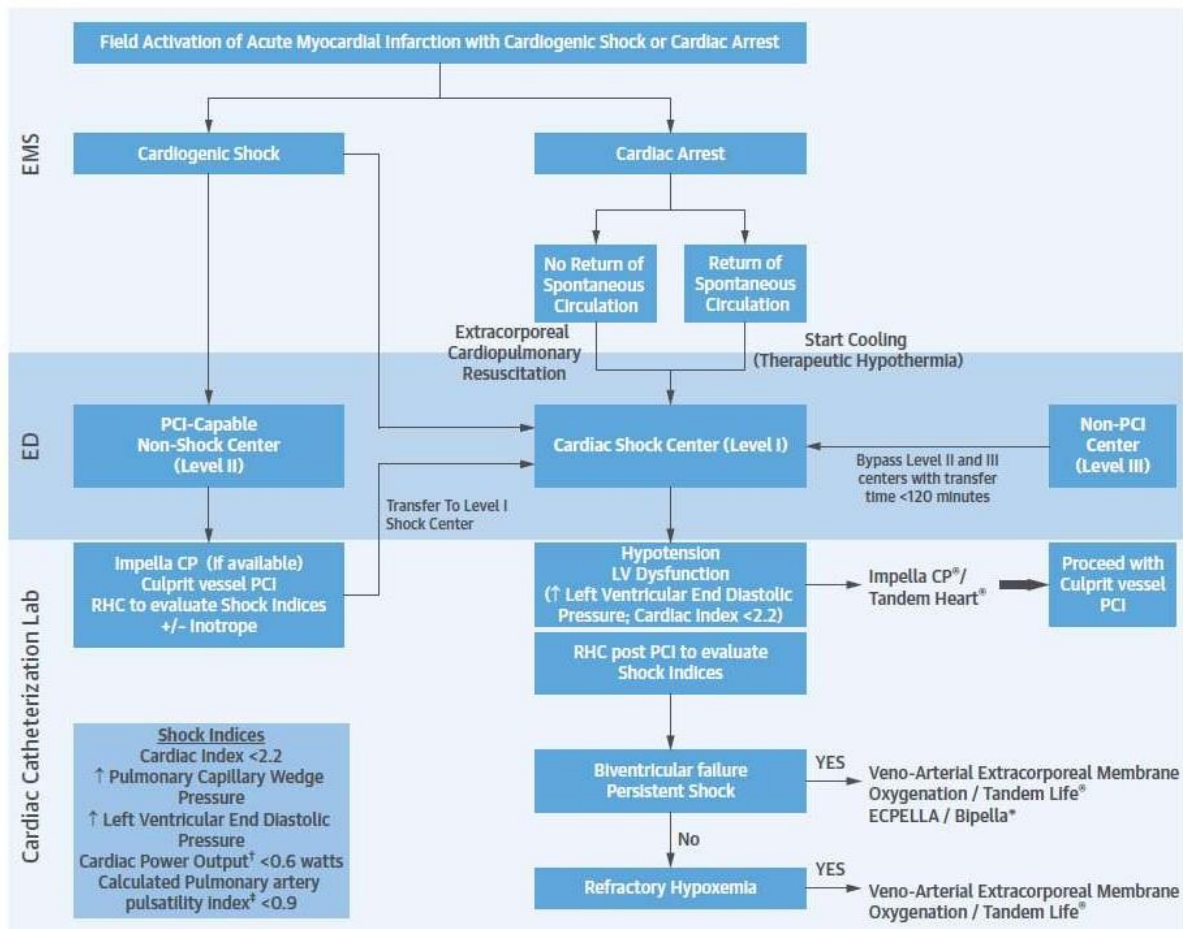
Un autre exemple est celui de l’Inova Heart and Vascular Institute (Falls Church, USA) qui a développé une équipe multidisciplinaire de CC autour d’un protocole formalisé de prise en charge (INOVA-SHOCK Registry ; NCT03378739) basé sur une identification précoce du CC avec activation précoce et d’emblée de l’équipe de CC en vue de la mise en place précoce d’une assistance circulatoire guidée là aussi par une évaluation hémodynamique invasive par cathétérisme droit systématique (mesure systématique de la puissance cardiaque (PAM x DC/451) et de l’index de pulsatilité artérielle pulmonaire ((PAPs-PAPd)/POD)) (Figure 36)<sup>cccxi</sup>. Là aussi l’implémentation du protocole a permis une nette amélioration de la survie à J30 comparativement à une cohorte pré-protocole (57.9 contre 47%,  $p < 0.01$ ). De plus l’entraînement des équipes semble également associé à une amélioration continue du pronostic avec une survie hospitalière la deuxième année de 76.6% à J30 ( $p < 0.01$ ).



**Figure 36 : Représentation schématique de la prise en charge d’un patient en choc cardiogénique ischémique par l’équipe multidisciplinaire de CC de l’Institut Cœur et Vaisseaux INOVA (Falls Church, USA).** CPO, puissance cardiaque et PAPi, index de pulsatilité artérielle pulmonaire.

Une revue récente de la littérature a récemment proposé le concept de « délai entre le premier contact médical et la mise en place de l'assistance circulatoire » (« door-to-support time ») en reflet du « délai entre le premier contact médical et la revascularisation coronaire » (« door-to-balloon time ») utilisé dans la prise en charge du SCA avec sus-décalage du segment ST. Ce consensus d'experts par ailleurs proposé un algorithme de prise en charge du CC d'origine ischémique en réaffirmant l'intérêt d'un diagnostic précoce pré-hospitalier, d'un adressage rapide vers un centre capable de réaliser une angioplastie primaire et de la réalisation rapide d'une évaluation hémodynamique complète par cathétérisme droit (PAPi, CPO, IC, PCP) permettant de discuter la mise en place précoce d'une assistance par Impella® CP® percutanée avant réalisation de l'angioplastie primaire (en cas de PtdVG > 15 mmHg et/ou IC < 2.2l/min/m<sup>2</sup>) (Figure 37). Cette prise en charge pouvant se réaliser d'emblée en centre expert ou en centre secondaire avec transfert secondaire vers le centre expert en cas d'absence d'amélioration ou d'aggravation. L'intérêt de cet algorithme est de mettre en avant l'organisation en réseau autour d'un centre expert comme déjà suggéré par les recommandations européennes et américaines (Annexe 7)<sup>cccxlii</sup> sans exclure les centres non experts avec ou sans coronarographie sur place. Il suggère également une stratégie de monitoring et de préparation systématique des patients avec mise en place d'une voie veineuse centrale et d'un cathéter de Swan Ganz en territoire cave supérieur (jugulaire interne +++), un cathéter artériel radial droit et un abord artériel fémoral droit pour poser l'assistance si nécessaire. La surveillance post-implantation doit être rapprochée et systématique avec notamment la place pour la réalisation d'une nouvelle évaluation du CPO et du PAPi après revascularisation afin d'évaluer si le support par Impella® CP® sera suffisant.



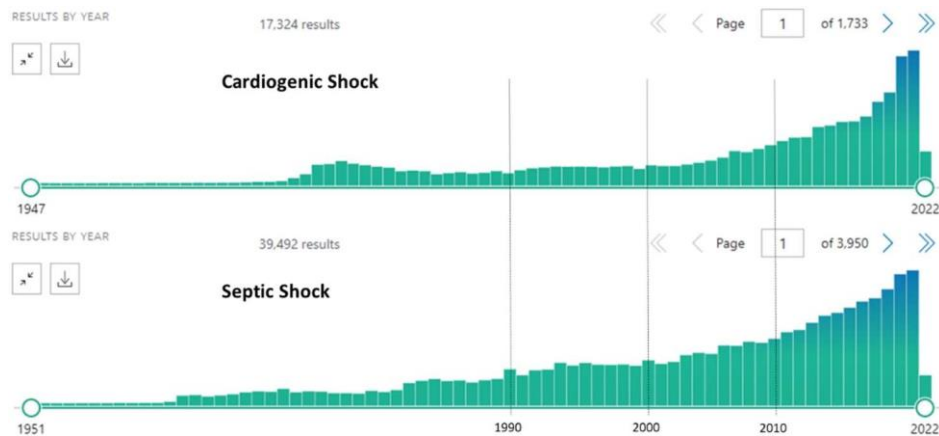


**Figure 37 : Algorithme de prise en charge du choc cardiogénique ischémique proposé par Rab.T et al, J Am Coll Cardiol 2019.** Bipella, association d'une Impella® gauche (CP ou 5.0) et d'une Impella® droite (RP) ; CPO, puissance cardiaque ; ECPPELLA ; association Impella® et ECLS ; PAPI, index de pulsatilité artérielle pulmonaire ; PCI, angioplastie coronaire percutanée

### 15. Nécessité de poursuivre la recherche sur le diagnostic, la stratification du risque et la prise en charge du choc cardiogénique

Pendant longtemps et jusqu'à récemment, l'intérêt de la communauté médicale est resté limité pour le CC, sa physiopathologie, son diagnostic et sa prise en charge. Ceci est probablement lié à plusieurs éléments successifs qui se sont accumulés dans le temps. Ainsi on peut noter un retard d'intérêt et d'investissement dans la recherche sur le CC comparativement à l'émulation qui n'a cessé de s'amplifier pour le choc septique (Figure 38). L'absence d'intérêt initial de la communauté médicale fut probablement liée à la sévérité de ses présentations et au pronostic effroyable qui lui était associé quel que soit le niveau d'engagement des équipes impliquées. On peut également supposer qu'une partie des patients n'arrivait même pas à l'hôpital et décédait à domicile limitant ainsi artificiellement l'incidence ressentie et donc l'intérêt de la communauté médicale. L'émergence retardée des

traitements curatifs en cardiologie que ce soit de l'IDM ou de l'insuffisance cardiaque comparativement à l'émergence et au développement des antibiotiques peut également expliquer cette différence. Néanmoins malgré l'apparition des premières angioplasties percutanées dès les années 1990, la recherche sur le CC ne semble avoir commencé à émerger que 20 ans plus tard. Une des explications possibles est l'absence de communication entre les différentes spécialités impliquées dans sa prise en charge avec schématiquement une prise en charge par le cardiologue interventionnel ou le réanimateur sans considération du patient dans son ensemble. Ceci semble bien démontré par l'évolution de la physiopathologie suspectée et de la définition du CC au cours de la dernière décennie. La physiopathologie du CC était initialement décrite comme une défaillance systolique isolée du VG puis secondairement par l'association d'une dysfonction diastolique avant d'arriver au rôle d'un SIRS et d'une congestion associée.



**Figure 38 : Résultats des recherches réalisées le 06.03.2022 sur Pubmed avec les termes « cardiogenic shock » en haut et « septic shock » en bas. Il existe 17324 résultats pour le choc cardiogénique et 39492 pour le choc septique (soit 2.8 fois plus).**

A ces difficultés initiales s'ajoute la difficulté d'inclure des patients en CC dans des études prospectives contrôlées randomisées de puissances suffisantes. Nombre d'études dans le CC ont été arrêtées du fait d'un défaut ou de lenteurs d'inclusions des patients. L'évaluation de l'assistance circulatoire aigue de type Impella® en est un exemple frappant (Table 9)<sup>cccxliv</sup>. Les difficultés sont multiples allant du diagnostic de CC et de la stratification du risque individuel des patients, au délai de prise en charge, aux contraintes éthiques (difficultés pour l'équipe et la famille de randomiser un patient entre un placebo et un traitement parfois utilisé en pratique courante même si sans efficacité démontrée) et administratives rencontrées (nécessité d'un consentement informé signé) ou encore à l'absence de gold-standard sur lequel s'appuyer pour la comparaison. Ces différents challenges et des pistes pour les surmonter sont décrits dans la Table 10 issue d'un « position paper » du groupe Urgences et Soins Intensifs de Cardiologie de la Société Française de Cardiologie publié en 2020<sup>cccxlv</sup>. Dans ce papier nous avons également proposé un protocole de sélection optimale des patients en CC

ischémique pour l'inclusion dans des études sur l'assistance circulatoire percutanée de type Impella CP® (Figure 39).

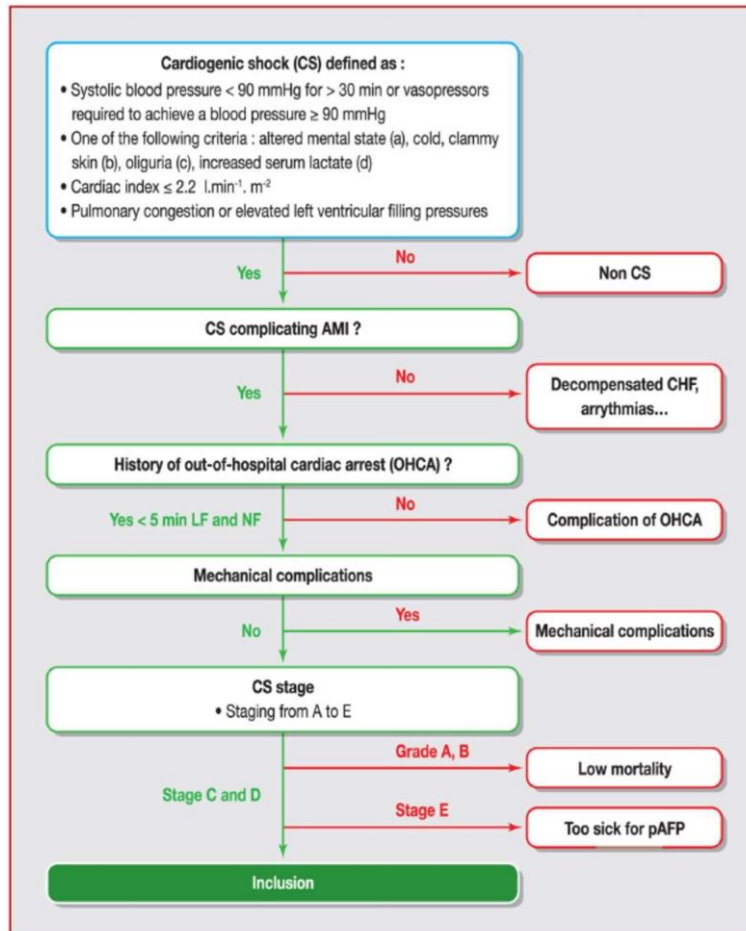
Study	Clinical trial identifier	Condition	Number of sites	Patients required (n)	Patients enrolled (n)	Duration (months)	Status	Reason for discontinuation; comment
FRENCH TRIAL (2006)	NCT00314847	AMICS	13	200	19	52	Discontinued	Low enrolment; not published
ISAR-SHOCK (2006)	NCT00417378	AMICS	2	26	26	19	Completed	Haemodynamic assessment; not randomized
IMPRESS in STEMI (2007)	NTR1079	STEMI; preCS	1	130	18	22	Discontinued	Low enrolment
RECOVER I FDA (2008)	NCT00596726	PCCS	7	Up to 20	17	28	Completed	Feasibility study
RECOVER II FDA (2009)	NCT00972270	AMICS	11	384	1	18	Discontinued	Low enrolment: 11 active sites, 50 IRB approved
RELIEF I (2010)	NCT01185691	ADHF	1	20	1	33	Discontinued	Low enrolment
DANGERMANSHOCK (2012)	NCT01633502	AMICS	3	360	~100	78	Enrolling	Ongoing
IMPRESS Shock (2004)	NTR3450	STEMI-CS; mechanical ventilation	1	> 100	48	52	Discontinued <sup>b</sup>	Low enrolment

**Tableau 9 : Récapitulatif des études randomisées réalisées avec le système d'assistance circulatoire Impella®<sup>cccxliv</sup>.** ADHF, insuffisance cardiaque avancée ; AMICS, choc cardiogénique associé à un infarctus du myocarde ; CS, choc cardiogénique ; IRB, comité d'éthique ; PCCS, choc cardiogénique post-cardiotomie ; STEMI, syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST.

Limitation	Challenge	Potential means of overcoming the challenge
Definition of CS Severity of CS	Various severity states Wide CS spectrum, from preshock to refractory CS	ACC new definition Select patients with stage B to D; exclude patients in refractory CS with multiorgan dysfunction (stage E)
Timing of revascularization	Heterogeneity in timing of revascularization	Exclude MI > 12 h and fibrinolysis
Timing of MCS implantation Cardiac arrest	When to intervene Neurological outcome unknown	At the time of coronary angiography, before PCI Exclude patients with long or refractory CA (NF and LF > 5 min); prespecified subgroup analysis of patients with previous CA
MCS	MCS with best risk/benefit ratio and widely available	AFP (Impella CP®) for stage C to D; VA-ECMO for stage E or failure of AFP
Informed consent	Obtaining informed consent in this critical setting with patients intubated and mechanically ventilated or with altered mental status	Dedicated informed consent process for patients unable to consent: consent from relatives or family members; patient's will assessed by two independent physicians in the absence of family members
Outcome variable	Which outcome measure to use and when to assess it	Mortality and need for VA-ECMO, LVAD or heart transplant at 1 month
Control group	Lack of gold standard	A standardized protocol based on the literature, including which drugs to use and with what objective: SBP ≥ 90 mmHg; MBP ≥ 65 mmHg; lactate clearance, ScVO <sub>2</sub> > 65%
Large sample size	Difficulties in including a large number of patients	Multicentre international effort and secured resources; pragmatic trials; randomization by centre cluster

**Tableau 10 : Difficultés rencontrées pour la réalisation d'études prospectives multicentriques randomisées de large effectif dans le choc cardiogénique et pistes potentielles pour les surmonter dans les études futures<sup>cccxlv</sup>.** ACC, American College of Cardiology ; AFP, pompe axiale à flux continu (type Impella®) ; CA, arrêt cardiaque ; CS, choc cardiogénique ; LF, période de low-flow ; LVAD, assistance

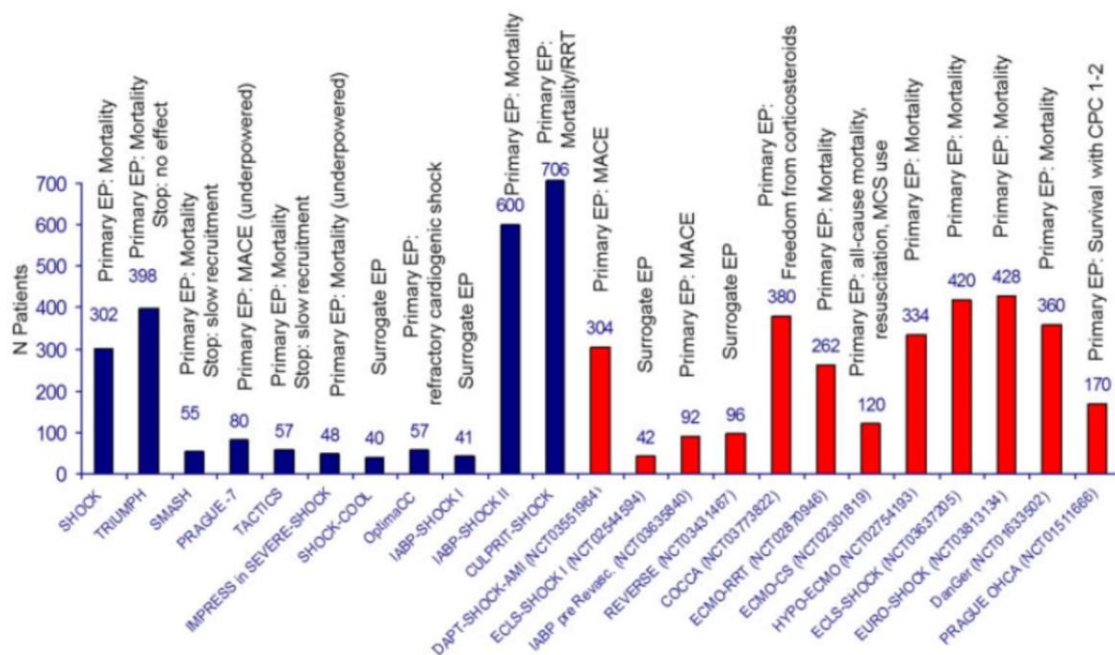
monoventriculaire gauche chronique ; MBP, pression artérielle moyenne ; MCS, assistance circulatoire mécanique ; MI, infarctus du myocarde ; NF, période de no-flow ; PCI, angioplastie coronaire percutanée ; SBP, pression artérielle systolique ; ScVO<sub>2</sub>, saturation veineuse en oxygène ; VA-ECMO, extracorporel membrane oxygenation veno-artérielle.



**Figure 39 : Algorithme théorique de recrutement des patients pour une étude randomisée sur l'assistance circulatoire mécanique<sup>cccxlvii</sup>.** AMI, infarctus aigu du myocarde ; CHF, insuffisance cardiaque chronique congestive ; CS, choc cardiogénique ; LF, période de low-flow ; NF, période de no-flow ; OHCA, arrêt cardiaque extra-hospitalier ; pAFP, pompe axiale percutanée à flux continu (type Impella®) ; RCT, essai contrôlé randomisé.

Un récent « position paper » visant à optimiser les études randomisées contrôlées sur le CC ischémique a précisé et élargi les points que nous avons soulevés grâce à un groupe d'experts multidisciplinaires internationaux<sup>cccxlvi</sup>. Il fait le constat des faibles progrès réalisés dans le traitement du CC sur infarctus du myocarde aigu. Il met par ailleurs en exergue le besoin impérieux d'essais cliniques randomisés bien conçus : nécessité de bien concevoir en amont le protocole, de bien définir le CC et de bien sélectionner les patients afin d'obtenir des résultats significatifs et de nouvelles thérapeutiques basées sur des preuves solides.

Même si la conception et la réalisation d'études contrôlées randomisées dans le CC reste un challenge, celui-ci est réalisable et doit passer par des efforts multidisciplinaires et internationaux, publics et privés afin d'espérer une diminution drastique de la mortalité associée au CC<sup>cccclix</sup>. L'augmentation récente des études randomisées enregistrées sur Clinicaltrials.gov dans le domaine du CC (Figure 40) montre que les efforts vont dans le bon sens et laisse espérer à moyen-terme une amélioration du pronostic du CC.



**Figure 40 : Nombre de patients inclus dans les principales études randomisées réalisées dans le choc cardiogénique.** En bleu sont représentées les études finalisées et publiées. En rouge, celles en cours ou prévues. A noter que c'était un état des études au 11.03.2019. Ainsi l'étude HYPOECMO vient récemment d'être publiée<sup>ccccl</sup>. Acronymes et stratégies testées : COCCA, corticothérapie à faible dose (hydrocortisone et fludrocortisone) contre placebo en cas de choc cardiogénique ; DanGer, Impella CP contre contrôle en cas de choc cardiogénique compliquant un infarctus du myocarde; DAPT-SHOCK-AMI, essai multicentrique randomisé en double aveugle comparant le cangrelor intraveineux et le ticagrelor oral chez des patients avec un infarctus aigu du myocarde compliqué d'un choc cardiogénique initial et traité par angioplastie primaire ; PE, critère de jugement principal ; ECMO-CS, VA-ECMO contre contrôle en cas de choc cardiogénique compliquant un infarctus du myocarde ; ECMO-RRT, VA-ECMO plus épuration extra-rénale systématique contre VA-ECMO et prise en charge standard en cas de choc cardiogénique ; ECLS-SHOCK, VA-ECMO contre contrôle dans le choc cardiogénique sévère compliquant un infarctus du myocarde ; ECLS-SHOCK I, VA-ECMO contre contrôle dans le choc cardiogénique compliquant un infarctus du myocarde ; EURO-SHOCK, VA-ECMO contre contrôle dans le choc cardiogénique compliquant un infarctus du myocarde ; HYPO-ECMO, VA-ECMO avec hypothermie modérée contre. VA-ECMO avec normothermie en cas de choc cardiogénique ; IABP pré Revasc, IABP pré revascularisation contre témoin dans le choc cardiogénique compliquant un infarctus aigu du myocarde ; MACE, événement cardiovasculaire indésirable majeur ; PRAGUE OHCA, VA-ECMO contre contrôle dans l'arrêt cardiaque extra-hospitalier réfractaire ; INVERSE, VA-ECMO avec Impella CP contre. VA-ECMO seule en cas de choc cardiogénique ; RRT, épuration extra-rénale.

**UNE NOUVELLE ASSISTANCE POTENTIELLE  
DANS LE CHOC CARDIOGENIQUE :  
L'IVAC2L<sup>®</sup>**

L'IVAC® également appelé PulseCath®, est une assistance monoventriculaire gauche pulsatile transvalvulaire aortique dont le fonctionnement est synchronisé à l'électrocardiogramme ou à la pression artérielle invasive du patient. C'est un système qui était implanté initialement par voie chirurgicale axillaire (IVAC3L®) puis désormais par voie percutanée fémorale IVAC2L®).

### 1. Descriptif de l'IVAC

L'IVAC® est composé de 3 parties (Figure 41) : un ventricule externe, un cathéter bidirectionnel et une valve bidirectionnelle rotative. La pompe extracorporelle comprend un ventricule externe transparent comprenant une chambre à sang et une chambre à air séparées par une fine membrane flexible. La chambre à sang est reliée au cathéter à flux bidirectionnel et la chambre à air à une console standard de CPIA qui agit comme le pilote pneumatique de la pompe. Le volume total de la chambre est de 40 mL mais la pompe ne peut expulser qu'un volume maximal de sang de 21 ml. Le cathéter à flux bidirectionnel est composé de polyuréthane renforcé de fils de nitinol, mesure 95 cm et a un diamètre extérieur de 17 Fr (5,9 mm). La pointe d'entrée est en acier inoxydable. A 6 cm de l'embout d'entrée, le cathéter a une valve bidirectionnelle qui pivote autour de deux axes. A l'autre extrémité un connecteur permet de relier l'extrémité proximale du cathéter bidirectionnel au ventricule externe.

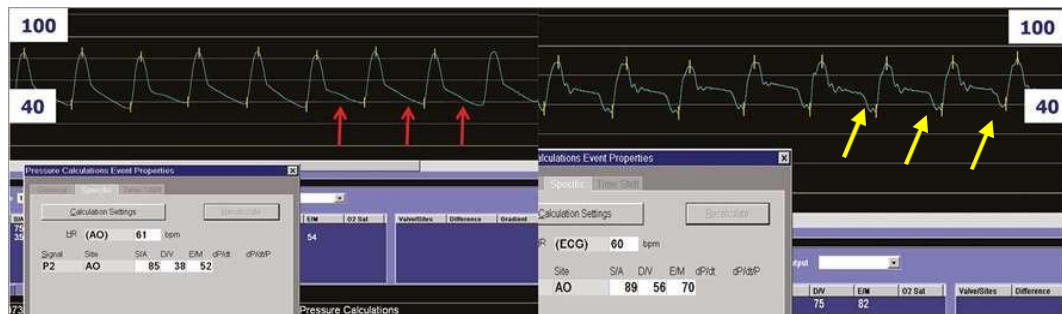


**Figure 41 : Descriptif de l'assistance circulatoire IVAC2L<sup>cccli</sup>.** A) Pompe extracorporelle constituée d'un ventricule externe comprenant une chambre à sang et une chambre à air séparées par une fine membrane flexible (1), d'un cathéter à flux bidirectionnel (2) et d'une valve bidirectionnelle rotative (3).

B) Gros plan sur la valve rotative bidirectionnelle. C) Pompe à membrane transparente extracorporelle remplie de sang. D) PulseCath IVAC 2L in situ avec l'extrémité distale (\*) dans le ventricule gauche et la valve bidirectionnelle au-dessus de la valve aortique (±).

Il est implanté par voie percutanée dans l'artère fémorale commune sous contrôle scopique et/ou échographique sur un cathéter de 13Fr expansible à 19Fr. L'IVAC est monté par voie rétrograde aortique puis à travers la valve aortique jusqu'en intraventriculaire gauche. Le système est ensuite purgé et connecté au ventricule externe qui est lui-même connecté à une console standard de CPIA.

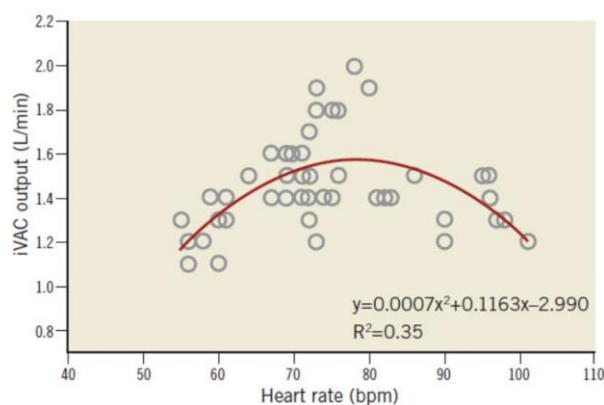
Grâce à un trigger électrique (ECG) ou pressionnel (PA invasive), le système est synchronisé au cycle cardiaque. Il aspire le sang du VG par son extrémité distale d'admission jusqu'à la chambre à sang du ventricule externe en systole et rééjecte le sang du ventricule externe en diastole dans l'aorte ascendante en supra-valvulaire aortique grâce à une sortie latérale révélée par la valve bidirectionnelle rotative. Un flux pulsatile est donc généré et vient s'ajouter au DC résiduel du patient tout en assurant une décharge active du VG. De plus comme avec la CPIA mais avec un effet supérieur, il existe une contre-pulsion à savoir une augmentation diastolique de la pression artérielle (Figure 42).



**Figure 42 : Effet pulsatile de l'IVAC2L. Pression artérielle aortique invasive pré support (à gauche) et sous support par IVAC2L (à droite)<sup>ccclii</sup>. Les flèches rouges montrent l'aspect diastolique physiologique de la pression artérielle. Les flèches jaunes l'aspect typique de contre-pulsion générée par l'IVAC2L.**

## 2. Effets hémodynamiques de l'IVAC2L®

Du fait de la taille de son ventricule externe l'IVAC2L® peut éjecter maximum 21ml à chaque battement mais à fréquence cardiaque élevé ce volume éjecté à chaque battement diminue du fait d'une réduction du temps disponible au remplissage puis à la vidange du ventricule externe. L'efficacité maximale est ainsi obtenue pour une fréquence cardiaque entre 60 et 90 battements/min (Figure 43)<sup>cccliii</sup>. Le débit maximal généré par l'IVAC2L® est de 2.2l/min in-vitro et de l'ordre de 1.5l/min in-vivo. L'IVAC2L® est associée à une augmentation de la PAM et du DC sans modification de la PAPm ou de la SVO2<sup>cccliv</sup>.



**Figure 43 : Corrélation entre la fréquence cardiaque et le débit généré et l'IVAC2L<sup>ccclv</sup>.**



### 3. Indications et contre-indications potentielles

Les indications potentielles sont l'angioplastie à haut risque et le choc cardiogénique avec un support circulatoire associé à une décharge du VG pendant maximum 24h.

Les contre-indications potentielles sont les pathologies aortiques (dissection aortique, calcifications aortiques sévères, anévrisme de l'aorte ascendante ou descendante), les maladies valvulaires aortiques sévères (fuite et/ou rétrécissement) ; la présence d'une valve aortique mécanique, des artères fémorales de petit diamètre (< 6mm), un thrombus du VG, une défaillance VD sévère isolée ou associée, des troubles sévères de l'hémostase et un AVC récent.

### 4. Expérience clinique rapportée avec l'IVAC®

Le premier cas rapporté d'utilisation chez l'homme l'était pour la réalisation de pontages aorto-coronaires sans circulation extracorporelle (CEC) chez un patient avec FEVG altérée à 21% grâce à la première version du système IVAC3L® (21 Fr) implantée chirurgicalement capable de générer jusqu'à 3l/min de débit en association avec une CPIA<sup>ccclvi</sup>. L'utilisation de l'IVAC3L® a par la suite été rapportée par la même équipe dans une série de 14 patients avec FEVG altérée (28 ±8 %) toujours pour la réalisation de pontages aorto-coronaires sans CEC. La durée de support moyenne était de 55 ±13 min avec un débit moyen généré par l'assistance de 2.4 ±0.2l/min. Il n'était pas retrouvé d'évènements cardiovasculaires ou neurologiques majeurs et aucun décès n'était rapporté. Un cas a également rapporté l'utilisation de l'IVAC3L® comme décharge du VG sous ECLS<sup>ccclvii</sup>.

Depuis l'assistance Pulscath® a été modifiée pour sa forme actuelle IVAC2L® de 17Fr permettant un abord percutané fémoral. L'IVAC2L® a obtenu un marquage CE pour un support mécanique monoventriculaire gauche prolongé jusqu'à 24h le 21 février 2014. L'expérience clinique avec l'IVAC2L® reposait initialement sur quelques rares cas cliniques de patients assistés pour une courte durée pour la réalisation d'angioplastie à risque (FEVG 20% ou contexte d'orage rythmique sur spasme coronaire diffus)<sup>ccclviii</sup>, ou pour des durées plus prolongées en association à l'ECLS à visée de décharge du VG<sup>ccclix</sup> ou comme support circulatoire lors d'un tableau de choc mixte cardiogénique et septique dans un contexte infection à Influenza A<sup>ccclx</sup>. L'utilisation de l'IVAC2L® dans l'angioplastie à haut risque a été récemment rapportée dans deux séries prospectives monocentriques de 14 cas au Danemark (insuffisance cardiaque connue 79%, FEVG 30%, Syntax score 28.3, insuffisance rénale 36%)<sup>ccclxi</sup> et de 20 cas en Allemagne (angioplastie du tronc commun gauche 55%, patients tritronculaires sévères 35%, Syntax score entre 23 et 36, FEVG entre 25 et 63%)<sup>ccclxii</sup>. Le positionnement correct de l'IVAC2L® a été obtenu pour 13/14 et 17/20 patients (93 et 85% respectivement). Dans 4/34cas (12%) l'IVAC2L® s'est révélé trop court pour passer la valve aortique du fait de l'anatomie du patient

(n=2) ou de coudûres endovasculaires (n=2). Le support a été utilisé pour une durée moyenne de 67 min (23-149)<sup>ccclxiii</sup> et  $122 \pm 32$  min. Alors que le démarrage de l'IVAC2L<sup>®</sup> n'était pas associé à des modifications rapides mais uniquement secondaires (lors de la réalisation de l'angioplastie) de la PAS, de la PAM ou de la PAD dans la série allemande, il existait une augmentation rapide du DC (1.8 à 2.5 l/min/m<sup>2</sup>, p<0.001) et de la PAM (66 à 83mmHg, p < 0.001) dans la série danoise. Le débit généré était de  $1.25 \pm 0.05$  l/min lorsque tous les cycles étaient assistés mais il chutait à  $0.77 \pm 0.14$  l/min lorsqu'un cycle sur 2 seulement était assisté. Une tendance à une élévation de la LDH était observée dans les deux séries (LDH et hémoglobine libre plasmatique). L'angioplastie a pu être réalisée chez tous les patients. Dans 3 cas la survenue d'une instabilité en lien avec des complications du geste (spasme coronaire et/ou perforation coronaire) a été stabilisée par l'assistance (PAM toujours >60 mmHg) dans la série allemande. A noter la survenue de 3 complications significatives sur le total de 34 patients : une dissection ilio-fémorale, un saignement majeur au point de ponction en lien avec un faux-anévrisme et un accident vasculaire cérébral transitoire. L'étude PULSE (PULSEcath mechanical Support Evaluation - NCT03200990) visant à étudier chez l'homme les effets hémodynamiques (courbes pression-volume gauche et droite) et biologiques (hématocrite, hémoglobine, hémolyse et troponine) de l'IVACL2L lors de la réalisation d'angioplastie à haut risque a permis d'inclure 32 patients au sein de 3 centres européens. Ses résultats ne sont pas encore disponibles mais devraient amener des éléments supplémentaires de discussion.

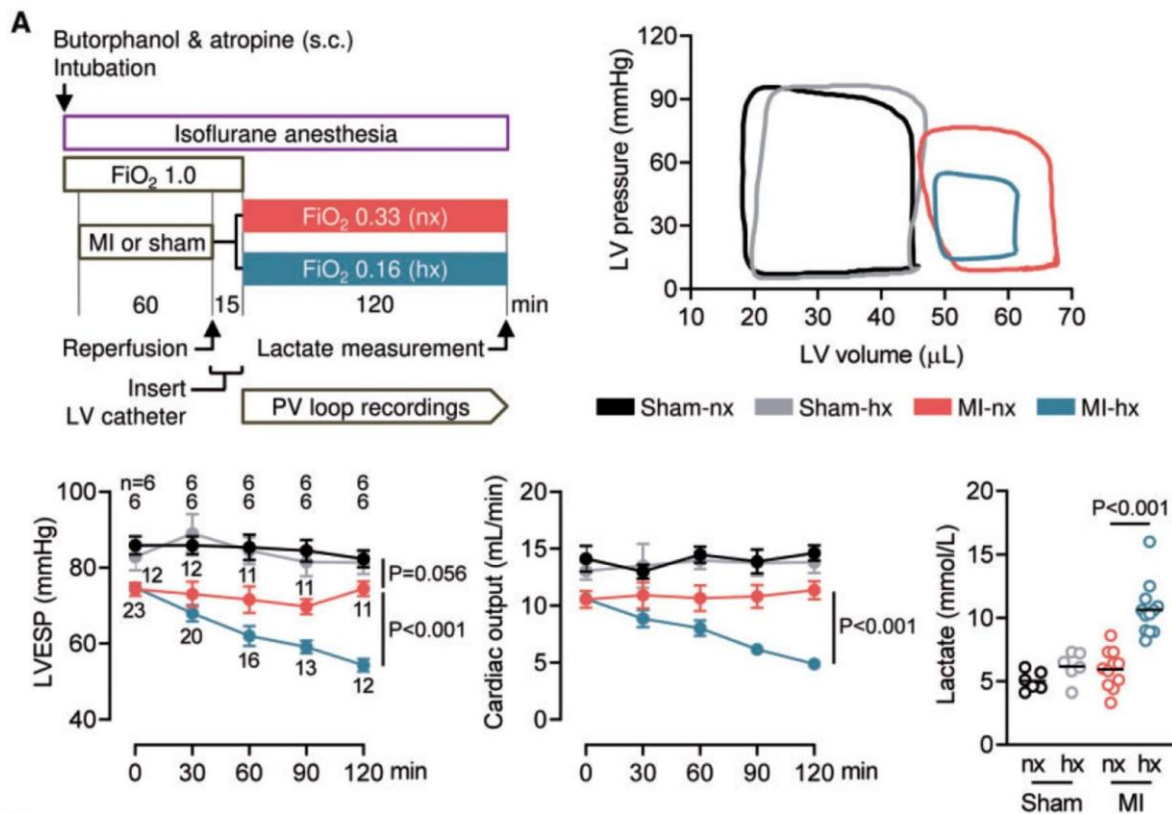
Comme nous venons de le voir, l'expérience clinique avec l'IVAC2L est très limitée, et à ce jour elle n'a jamais été étudiée chez l'homme dans le CC quel qu'en soit l'étiologie. Seul un cas clinique en rapporte son utilisation dans ce contexte<sup>ccclxiv</sup>. Vu l'intérêt potentiel de cette assistance monoventriculaire gauche permettant de directement décharger le VG même si son débit reste limité mais également ses limites potentielles à savoir une assistance de gros calibre faisant craindre des complications vasculaires significatives en cas de support prolongé nécessaire dans le cadre du CC, son étude dans des modèles animaux dédiés nous a semblé nécessaire avant d'envisager la mise en place de protocoles cliniques chez l'homme.

# **MODELES ANIMAUX EXISTANTS DE CHOC CARDIOGENIQUE**

Dans cette partie, nous ferons une présentation des différents modèles animaux disponibles de choc cardiogénique.

Habituellement les modèles précliniques sont réalisés sur le petit animal (souris, rats notamment) car cela revient moins cher en termes d'hébergement, d'alimentation, de locaux ou encore de produits anesthésiants et hémodynamiques. Il existe de nombreux modèles d'insuffisance cardiaque chronique décrits dans la littérature afin de créer une insuffisance cardiaque gauche par augmentation de la post-charge du VG (constriction de l'aorte transverse ou abdominale), par surcharge volumique du VG (fistule aorto-cave), par création d'une ischémie chronique plus ou moins étendue et réversible (ligation d'artère coronaire) ou par l'association de plusieurs de ces mécanismes. Il existe également des modèles d'insuffisance cardiaque droite par augmentation de la post-charge du VD (constriction chirurgicale de l'artère pulmonaire) ou encore des modèles d'insuffisance cardiaque chronique biventriculaire par exposition prolongée à des toxiques (alcool, doxorubicine, isoprosterol...). Ce sont essentiellement des modèles d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée même s'il existe des modèles d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée (association de l'âge, du diabète et de l'hypertension notamment)<sup>ccclxv</sup>.

Néanmoins, les modèles d'insuffisance cardiaque aigue et de choc cardiogénique chez le petit animal, sont rares et souvent très instables. Certains ont décrit un modèle de CC mimant une cardiopathie du péripartum grâce à des souris KO pour STAT3 surstimulées par de l'Isoprosterol (agoniste des récepteurs  $\beta$ <sup>ccclxvi</sup>). Récemment une équipe allemande a décrit un modèle de CC ischémique chez la souris (C57BL/6N de 8 à 10 semaines) par ligation chirurgicale de l'IVA pendant 60 min à l'origine de la survenue d'un IDM avec altération de la FEVG (*Figure 43*). Il existait une baisse associée du DC mais sans hypoperfusion d'organe avec un lactate artériel normal ne permettant pas de parler de CC<sup>ccclxvii</sup>. L'adjonction d'une hypoxémie par baisse de la FiO2 du respirateur à 16% permettait alors de compléter le tableau de CC avec apparition d'une hypoperfusion tissulaire mise en évidence par élévation du lactate artériel en plus du bas débit cardiaque et de l'élévation de la PtdVG.

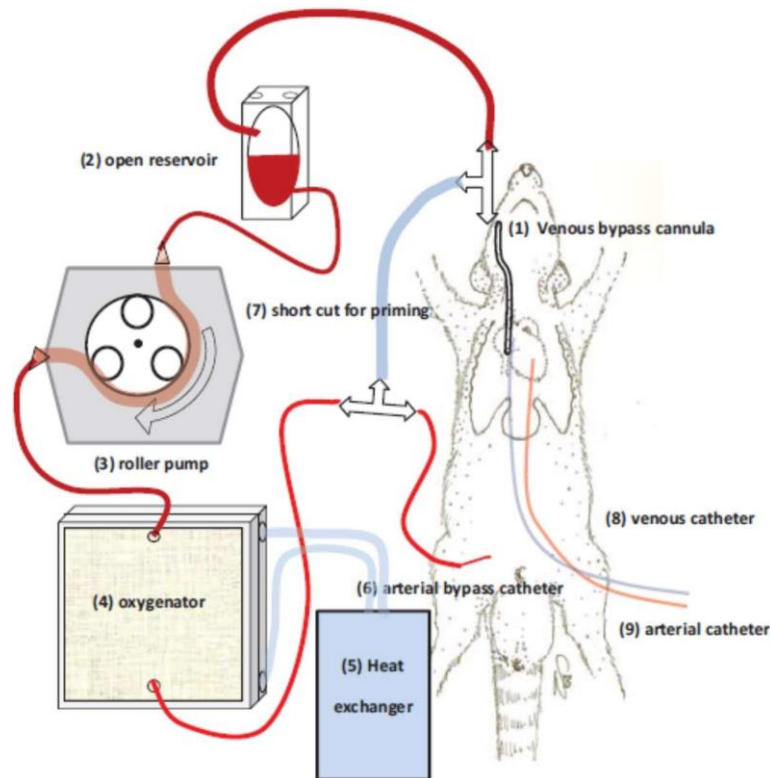


**Figure 43 : Modèle de choc cardiogénique chez la souris<sup>ccclxviii</sup>.** Courbes pressions volume à 120 min selon l'existence ou non d'une ligation de l'IVA (sham contre MI) et selon le mode de ventilation (nx, normoxie ; hx, hypoxie). FiO<sub>2</sub>, fraction inspirée en oxygène ; IVA, artère interventriculaire antérieure ; LV, ventricule gauche ; LVESP, pression téléstolique du ventricule gauche ; MI, infarctus du myocarde.

D'autres ont décrits des modèles d'insuffisance cardiaque aigue ou d'arrêt cardiaque chez le rat visant à étudier le rôle et les complications de l'ECLS<sup>ccclxix</sup>. La difficulté réside d'une part dans la nécessité de construire une assistance équivalente à celle utilisée chez l'humain mais de taille adaptée au modèle, et d'autre part à la taille de l'animal lui-même (entre 300 et 600g) et de ses vaisseaux (Figure 44). Ces rares études rapportent ainsi de fréquentes et sévères complications<sup>ccclxx</sup> (>60% dans cette série) à type de décanulation, d'embolie gazeuse ou encore de saignements majeurs. Dans cette étude sur la réanimation de l'arrêt cardiaque chez le rat, seulement 85 / 126 rats (67%) ont pu arriver à l'étape de pose de l'ECLS post-arrêt cardiaque et 76 (60%) ont présenté au moins un évènements indésirable majeur<sup>ccclxxi</sup>.

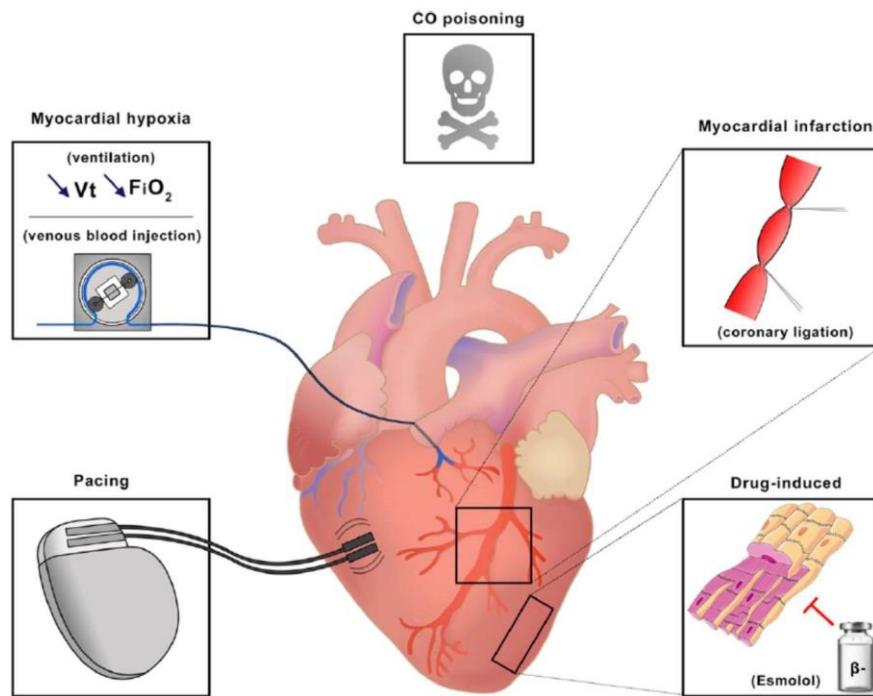
Ces modèles de CC chez le petit animal sont instables, à l'origine de complications majeures fréquentes et d'un pourcentage important et de perte des animaux. De plus, ils présentent un manque de reproductibilité lié à une standardisation difficile qui limite leur utilisation en pratique et l'extrapolation des résultats à l'homme. Dès lors les modèles murins peuvent être adaptés à l'étude de la physiopathologie du CC ou à l'étude de nouvelles stratégies médicamenteuses, mais leur taille

ne permet pas l'étude des supports ventilatoires, rénaux ou cardiocirculatoires disponibles chez l'homme limitant ainsi leur utilisation<sup>ccclxxii</sup>.



**Figure 44 : Modèle de circulation extracorporelle chez le rat<sup>ccclxxiii</sup>.**

Le gros animal est dès lors le plus utilisé dans l'exploration de la physiopathologie mais surtout de la prise en charge thérapeutique du CC. Le modèle le plus usité reste le porc dans plus de 60% des cas<sup>ccclxxiv</sup> selon une méta-analyse récente. Les autres modèles sont le chien, le veau<sup>ccclxxv</sup> ou la brebis<sup>ccclxxvi</sup>. Ces différents modèles sont décrits dans la *Table 11 et la Figure 45*. Un des principaux écueils des publications sur le CC réalisées à partir d'un modèle chez le gros animal, est l'absence de données précises concernant le protocole utilisé. Ainsi les conditions d'hébergement, d'alimentation mais également expérimentales sont rarement décrites rendant difficile la discussion des résultats et impossible leur reproduction. Les protocoles d'anesthésie ou de gestion de la ventilation par exemple sont rapportés dans moins de 25% des cas<sup>ccclxxvii</sup>. Dans une méta-analyse reprenant 19 études sur le CC et l'ECMO-VA chez le gros animal, la technique d'obtention du CC et la définition retenue pour le définir n'étaient pas décrites dans près de 20% des cas.



**Figure 45 : Représentation schématique des différents modèles d'insuffisance cardiaque ou choc cardiogénique utilisés dans la littérature seuls ou en association<sup>ccclxxviii</sup>. CO, monoxyde de carbone ;  $F_iO_2$ , fraction inspirée en oxygène ;  $V_t$ , volume courant**

Study	Heart failure	Injury model	Procedure description	Complications
Dogs				
Sakamoto et al.	Acute	Myocardial infarction	LAD ligation with suture	–
Kawashima et al.	Acute	Myocardial infarction	LAD ligation (sequential from distal to proximal every 10 min)	Death from VF (3 out of 6)
Yu et al.	Acute	Myocardial infarction	LAD ligation (7 min)	–
Ox				
Segesser et al.	Acute	Pacing	External stimulation to induce VF	–
Pigs				
Møller-Helgestad et al.	Acute	Myocardial infarction	LMCA injection with alcohol microspheres	Death from VF (2 out of 14)
Ostadal et al.	Acute	Myocardial hypoxia	Switch mechanical ventilation to 5 breaths/min, 100 mL V <sub>T</sub> , and FiO <sub>2</sub> 21%	–
Simonsen et al.	Acute	Carbon monoxide poisoning	Carbon monoxide administration	Cardiac arrest (6 out of 12) leading to death (n = 5)
Janak et al.	Acute	Myocardial infarction	LAD and LCx occlusion by balloon inflation (5 min, echo-guided)	–
Vanhuyse et al.	Acute	Myocardial infarction	LAD ligation (proximal) with tourniquet (60 min)	–
Esposito et al.	Acute	Myocardial infarction	LCx occlusion (proximal) by balloon inflation (30 mins)	Death from VF (2 out of 10)
Hala et al.	Chronic*	Pacing	Ventricular pacing (200 bpm)	–
Itoh et al.	Acute	Pacing	Direct 3.5 V alternate current to induce VF	–
Ostadal et al.	Acute	Myocardial hypoxia	LAD or LCx perfusion with venous blood	VF (2 out of 5)
Brehm et al.	Acute	Drug-induced (Esmolol)	Esmolol bolus bolus at 2 mg/kg into the LA	–
Kajimoto et al.	Acute	Myocardial infarction	LAD ligation with sutures (10 min)	Death (2 out of 19)
Zhu et al.	Acute	Myocardial infarction	LAD ligation between diagonal branches	Death (2 out of 24)
Bartoli et al.	Acute	Myocardial infarction	LAD ligation (sequential)	Death from arrhythmias (21 out of 47)
Sheep				
Sauren et al.	Acute	Myocardial infarction	LCx (or side branches) ligation	"Unstable" (3 out of 7)
Naito et al.	Acute	Drug-induced (Esmolol)	Esmolol bolus at 2 mg/kg into the LA and drip infusion (50 to 500 mg/kg/min)	–

**Table 11 : Description détaillée des différents modèles d'insuffisance cardiaque utilisés chez le gros animal<sup>ccclxxix</sup>.** LAD, artère interventriculaire antérieure ; LCx, artère circonflexe ; LMA, tronc commun gauche ; VF, fibrillation ventriculaire



L'autre écueil majeur est l'absence de définition consensuelle du CC chez l'animal. Ainsi en fonction des équipes, de l'objectif de l'étude mais également du modèle animal utilisé, il existe de nombreuses définitions utilisées<sup>ccclxxx</sup>. Elles sont très hétérogènes pouvant décrire un tableau d'insuffisance cardiaque aigue à minima jusqu'à un véritable tableau de CC profond et réfractaire limitant dès lors la comparaison des résultats (Table 12).

	Clinical criteria			Hemodynamic criteria		Cardiogenic shock adequately defined?	Cardiogen shock achieved?
	Arterial hypotension <sup>a</sup>	Pulmonary congestion <sup>b</sup>	End-organ hypoperfusion <sup>c</sup>	Low cardiac output <sup>d</sup>	Elevated filling pressure <sup>e</sup>		
<b>Dogs</b>							
Sakamoto et al.	-	-	-	-	LAP > 10 mmHg	No	N/A
Kawashima et al.	-	-	-	-	-	No	N/A
Yu et al.	No predefined criteria					No	N/A
<b>Ox</b>							
Segesser et al.	"pressure drop"	-	-	-	-	No	N/A
<b>Pigs</b>							
Møller-Helgestad et al.	-	-	SvO <sub>2</sub> ≤ 35%	+	-	Yes	Yes
Ostadal et al.	-	-	-	+	-	Yes	Yes
Simonsen et al.	-	-	-	+	-	Yes	Yes
Janak et al.	+	-	-	+	-	Yes	No
Vanhuyse et al.	+	-	+	+	-	Yes	Yes
Esposito et al.	No predefined criteria					No	N/A
Hala et al.	Cardiogenic shock not studied					N/A	
Itoh et al.	No predefined criteria					No	N/A
Ostadal et al.	+	-	+	-	-	Yes	Yes
Brehm et al.	+	-	-	-	+	Yes	No
Kajimoto et al.	No predefined criteria					No	N/A
Zhu et al.	+	-	-	-	-	Yes	No

**Table 12 : Critères utilisés pour définir le choc cardiogénique en fonction des études. Les données ont été divisées en données cliniques et hémodynamiques<sup>ccclxxxi</sup>. « + » critère rempli et « - » critère non rempli. LAP, left atrial pressure ; MAP, pression artérielle moyenne ; SvO<sub>2</sub>, saturation veineuse en oxygène**

Dans un certain nombre de cas, le CC n'est jamais obtenu et il y a création d'un IDM simple ou d'un IDM associé à de l'insuffisance cardiaque mais sans dysfonction d'organe définissant le CC. Dans une méta-analyse récente, cela concernait 7 études sur 19 soit 37% des animaux étudiés<sup>ccclxxxii</sup>, ce qui gêne évidemment l'interprétation des résultats et leur extrapolation à l'homme. Enfin dans un certain nombre de publications, le nombre d'animaux décédés pendant les manipulations ne sont pas décrits laissant penser à tort à des expérimentations faciles et reproductibles ou pire à une efficacité des

produits ou assistances testées. Certains ont ainsi préconisé de standardiser la présentation des parties matériel et méthodes mais également des résultats lors des études sur le CC chez l'animal afin d'implémenter et d'uniformiser le niveau des protocoles et des résultats obtenus<sup>ccclxxxiii</sup>.

Vue les limites des modèles existants et décrits dans la littérature, il est important de choisir un modèle animal disponible, facilement accessible, à un coût raisonnable avec une anatomie permettant l'utilisation de matériel destiné à l'humain dès lors que l'objectif est l'étude de matériel conçu pour l'homme. On s'attachera ainsi à la localisation et à la taille des abords vasculaires. On notera par exemple que les artères iliofémorales de la brebis réalisent un angle droit lors de leur jonction avec l'aorte abdominale ce qui gêne l'abord percutané voire le rend impossible. Par ailleurs chez le cochon il existe des variations anatomiques avec une dissociation de l'artère sous-clavière et du tronc artériel brachiocéphalique qui peut perturber l'analyse du flux sanguin cérébral par exemple. Dès lors le choix du modèle dépendra (1) de l'accessibilité du modèle animal (disponibilité et coût), (2) des possibilités d'accueil et d'hébergement des animaux (3) de ses variations anatomiques mais également (4) de l'expérience de l'équipe. Ainsi plusieurs modèles de CC chez l'animal ont pu être décrits et utilisés (Figure 45). Ils sont détaillés ci-dessous :

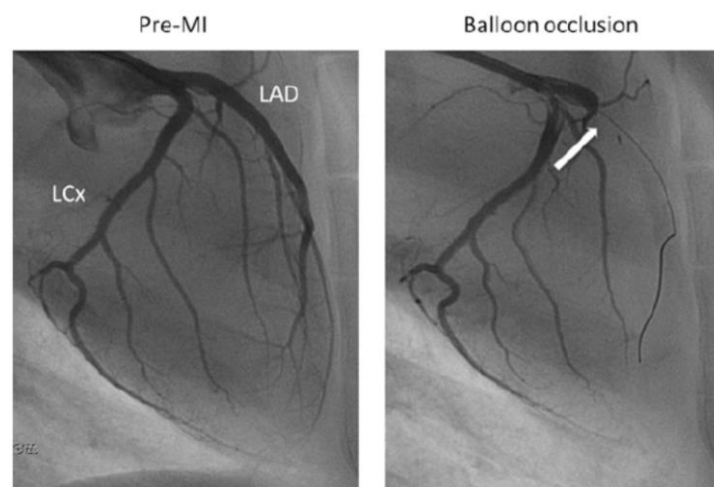
Modèle d'insuffisance cardiaque toxique : Ici l'injection de drogues inotropes et/ou chronotropes négatives sera à l'origine d'une chute du débit cardiaque par altération de la fonction systolique VG et de la fréquence d'éjection. Le propranolol a pu être utilisé grâce à un bolus de 0.5mg/kg suivi par une perfusion IVSE de 0.25mg/kg/min jusqu'à obtention de la chute du débit et de la PAM recherchée. Une dose plus faible d'entretien étant nécessaire du fait de ses propriétés pharmacocinétiques<sup>ccclxxxiv</sup>. L'esmolol à fortes doses a également été utilisé par certains. D'autres modèles font appel à une hypoxémie profonde ou à une intoxication au CO.

Modèle d'insuffisance cardiaque par stimulation rapide du VG et/ou du VD afin de créer une fibrillation ventriculaire ou une succession de cycles courts à l'origine d'une déplétion calcique intramyocyttaire aboutissant à une chute des capacités inotropes du VG. Cet effet inotrope négatif persiste à l'arrêt de la stimulation et est à l'origine d'une défaillance cardiaque biventriculaire transitoire avec une récupération en quelques heures à quelques jours en fonction de la durée de stimulation rapide et de son intensité.

Modèle d'insuffisance mitrale aigue non-ischémique : Ils sont réalisés par la création d'une rupture de cordage de l'appareil sous-valvulaire mitral sous scopie et échocardiographie, ou par lésion valvulaire mitrale directe mécanique<sup>ccclxxxv</sup>. Ces modèles peuvent se réaliser à thorax fermé par voie rétrograde aortique ou par voie veineuse rétrograde après ponction transeptale entre l'OD et l'OG. La réalisation de ce type de procédure implique une expertise technique de cardiologie interventionnelle

et une imagerie (scopie et échocardiographie) de qualité pour guider les gestes. Il est possible de grader la sévérité de l'IM par section progressive d'un ou plusieurs cordages afin d'obtenir une défaillance respiratoire (œdème aigu du poumon) et hémodynamique (tableau de CC par reflux sanguin dans l'OG en systole et chute du DC transvalvulaire aortique antérograde) de sévérité croissante. Mais ici il n'existe pas de défaillance myocardique à proprement parler puisque la FEVG est au contraire supra-normale tentant de compenser le reflux rétrograde de sang vers l'OG. De plus, il existe une instabilité respiratoire liée à l'œdème pulmonaire rendant la stabilité du modèle sur plusieurs heures illusoire.

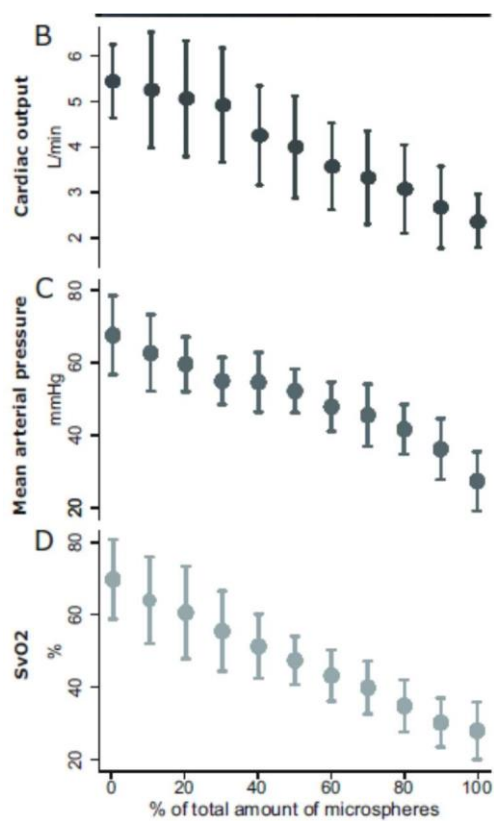
Dans la majorité des cas (58%), il est réalisé un CC ischémique<sup>ccclxxxvi</sup>. La première étape est la création d'un IDM et la deuxième l'obtention rapide, stable et reproductible d'un CC secondaire à cet IDM. Plusieurs approches sont décrites dans la littérature visant à créer un IDM par occlusion définitive ou temporaire d'une artère coronaire par voie endovasculaire à thorax fermé ou par voie chirurgicale à thorax ouvert. L'approche endovasculaire présente l'avantage d'être moins invasive et de limiter ainsi le risque de saignement, d'infection, de perte thermique et semble donc celle à privilégier. Plusieurs techniques ont été décrites visant à occlure l'artère IVA, l'artère circonflexe<sup>ccclxxxvii</sup> ou la coronaire droite sous contrôle scopique<sup>ccclxxxviii</sup>. Un désilet artériel est introduit dans l'artère fémorale superficielle ou commune sous échographie et permet de monter un guide jusqu'au culot aortique sous scopie. Ce guide sert d'appui pour monter un cathéter de taille et de conformation adaptées à la recherche des ostia coronaires. Les coronaires sont visualisées grâce à l'injection de produit de contraste iodé. Dès lors une occlusion réversible peut être réalisée grâce à un ballon gonflé dans l'artère cible de manière plus ou moins proximale selon l'extension de la lésion myocardique recherchée (*Figure 46*)<sup>ccclxxxix</sup>.



**Figure 46 : Images obtenues par angiographie coronaire lors de la cathétérisation du tronc commun gauche chez un cochon sain (à gauche = pre-MI) et après mise en place d'un guide et occlusion au**

**ballon de l'artère inter-ventriculaire antérieure proximale (à droite)<sup>cccxc</sup>. LAD, artère inter-ventriculaire antérieure ; LCx, artère circonflexe ; MI, infarctus du myocarde.**

Une occlusion définitive peut également être réalisée grâce à l'embolisation dans l'artère cible de caillots, de coils, de microsphères, de microbulles ou encore d'éthanol<sup>cccxc</sup>. L'utilisation de micro-caillots, de microsphères ou d'éthanol semble permettre de titrer plus facilement la création de l'IDM et son extension (Figure 47).



**Figure 47 : Conséquences hémodynamiques de l'embolisation progressive et incrémentielle de microsphères intra-coronaires chez 12 truies<sup>cccxcii</sup>.**

On notera que les différents modèles aboutissant à la création d'un IDM large et d'un CC ischémique sont responsables d'arythmies ventriculaires malignes à l'origine du décès de l'animal dans 9 à 50% des cas selon les séries ce qui complique grandement son utilisation.

# TRAVAIL DE THESE

Nos objectifs étaient d'étudier l'efficacité (décharge VG et débit fourni) et la sécurité (hémolyse, ischémie des membres, saignements) de l'assistance circulatoire par IVAC2L® lors d'un support prolongé chez le porc.

Ce projet de recherche (IVAC Pig) a compris 2 volets :

- Partie 1 : Analyse in-vitro de l'efficacité d'un système de reperfusion sur le système IVAC2L® par une valve unidirectionnelle anti-reflux (IVAC Pig 0)
- Partie 2 : Expérimentations in-vivo dans un modèle porcin
  - Cochon sain : Analyse de la faisabilité et de la sécurité d'un support circulatoire prolongé par IVAC2L® chez des porcs sains avec analyse de la reperfusion du membre inférieur ipsilatéral par Solopath® (IVAC Pig 1)
  - Cochon en choc cardiogénique : Analyse de la faisabilité, de la sécurité et de l'efficacité d'un support circulatoire prolongé par IVAC2L® chez des porcs en choc cardiogénique (IVAC Pig 2)

## 1) Avant-propos : Choix du modèle et Aspects pratiques

### a) Choix du modèle animal

Le choix du modèle animal fut assez rapide puisque sa taille était imposée par la taille du dispositif IVAC2L<sup>®</sup> : le gros animal s'imposait. Le choix vers le porc s'est fait sur les possibilités d'accès à ce type d'animal au sein du laboratoire I2MC/C2EH. Vu la taille du dispositif d'insertion Solopath<sup>®</sup> de 19 Fr (7.3mm de diamètre externe), il était indispensable que notre animal possède des abords vasculaires artériels fémoraux ou iliaques suffisants. De plus l'objectif étant d'évaluer l'efficacité hémodynamique en termes de débit généré notamment, il était nécessaire que le modèle animal se rapproche le plus possible de l'homme standard en termes de poids et de taille. Dès lors notre choix s'est tourné vers le porc domestique (*Sus scrofa domestica*) de 6 à 8 mois d'âge pour un poids de 80 à 100kg.

### b) Choix du modèle de choc cardiogénique

Etant donné que notre support circulatoire est une assistance mono-ventriculaire gauche permettant en théorie une décharge du VG et la création d'un débit antérograde de support des organes, il était important d'utiliser un modèle de choc cardiogénique monoventriculaire gauche capable d'entraîner une chute du DC et une élévation de la PtdVG. Plusieurs modèles sont décrits dans la littérature à savoir la création d'une insuffisance mitrale (IM) non ischémique ou la création d'un infarctus du myocarde. Les autres modèles de CC existants comme le pacing VD continu<sup>cccxciii</sup> ou le CC toxique par injection de fortes doses de traitements inotropes négatifs (bétabloquants et/ou inhibiteurs calciques cardiotropes notamment<sup>cccxciv</sup>) sont responsables de formes de CC biventriculaires ou transitoires ne correspondant donc pas à nos objectifs. Malgré les avantages évidents de l'approche endovasculaire, il est rapidement apparu que la scopie dont nous disposions ne permettrait pas de réaliser ce type d'approche du fait d'une qualité plus que médiocre. Nous avons donc opté pour une approche à thorax ouvert<sup>cccxcv</sup>. Ses avantages sont une visualisation directe du réseau coronaire et la possibilité de ligatures étagées progressives réalisées de la distalité vers la proximalité de l'artère IVA. Ses inconvénients sont un abord chirurgical nécessitant une expertise propre, un risque infectieux majoré, une perte thermique plus importante et surtout des saignements plus importants. De plus l'abord chirurgical nécessitait la mise en place de drains thoraciques (péricardique ± pleural) une fois le thorax fermé du fait du risque de saignement intra-thoracique et de tamponnade associée (majoré par l'anticoagulation curative nécessaire). Mais outre les risques propres liés à ces drains cela complexifiait d'autant plus l'expérimentation justifiant une mise en aspiration continue de ces drains.

### **c) Aspect règlementaire et éthique**

Les expérimentations ont été réalisées au sein du Laboratoire de Chirurgie Expérimentale et Exploration Hémodynamique (C2EH) de Toulouse qui est une structure mixte associant le CHU de Toulouse, l'INSERM U1047 / Instituts des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC) et le Centre Régional d'Exploration Fonctionnelle et de Ressources Expérimentales (CREFRE - INSERM/UPS US006 / N° agrément : C31 555 07). Il est situé sur le site du CHU de Rangueil permettant une collaboration entre les équipes cliniques et précliniques.

Le site était tombé en désuétude du fait du départ à la retraite non remplacé du technicien qui était présent sur place et du changement des modalités des enseignements pratiques des chirurgiens en formation à savoir un remplacement des travaux pratiques chez l'animal par des travaux sur simulateurs. Afin de pouvoir réaliser nos activités de recherche expérimentale sur place la première étape a donc été de remonter le laboratoire autour d'une équipe multidisciplinaire constitué du Pr Léobon.B (PU-PH de Chirurgie Cardiaque), du Pr P.Verwaerde (PU, anesthésiste-réanimateur vétérinaire), du Dr C.Delmas (PH, cardiologue-réanimateur), du Dr G.Jourdan (MCU, anesthésiste-réanimateur vétérinaire) et du Dr J.Porterie (PH, chirurgie cardiovasculaire). Il a été nécessaire de créer une UA hospitalière 4100 permettant la commande et la livraison de matériel hospitalier en lien avec la pharmacie hospitalière et le CREFRE. Et enfin il a fallu renouveler une grande majorité du matériel structurel de bloc opératoire (table, respirateur d'anesthésie et de réanimation, défibrillateur, scope cardio-tensionnel, poussettes seringues, couverture chauffante, ...) grâce au matériel réformé hospitalier avec l'appui du biomédical du site du CHU de Rangueil.

En ce qui concerne le protocole expérimental in-vivo réalisé chez le cochon, celui-ci a fait l'objet d'un dépôt auprès du comité local (Comité d'éthique UMS006 CEEA-122) puis national d'éthique de l'INSERM puis auprès du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Il a été validé après plusieurs échanges sous le numéro CE201609131807621V8 en 2016.

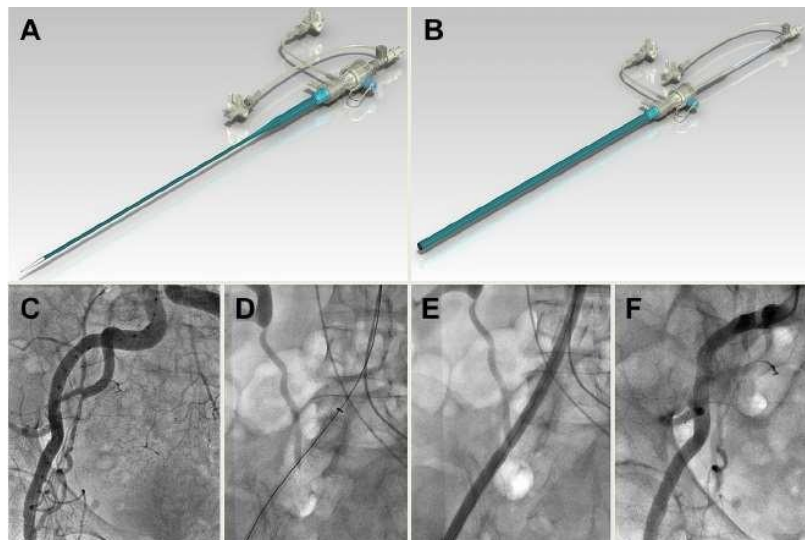
### **d) Support financier**

Les expérimentations ex-vivo et in-vivo ont été réalisées grâce à un soutien financier du groupe PulseCath-Térumo obtenu sous forme de deux bourses. De plus la société PulseCath-Térumo nous a assuré un soutien pratique lors des premières expérimentations ex-vivo (prêt d'un simulateur) et in-vivo (formation pratique à l'implantation et à l'utilisation du système IVAC2L®).

## 2) Partie 1 : Etude ex-vivo

### a) Introduction

Avant de débiter les expérimentations in-vivo, vu la taille du matériel utilisé implanté dans l'artère fémorale commune ou iliaque externe dans le membre inférieur du cochon (désilet Solopath® de 13Fr expansible à 19Fr soit 6.33mm de diamètre interne/7.3mm externe et 19.9mm de circonférence<sup>cccxcvi</sup>) (Figure 45), il nous est apparu indispensable d'envisager en amont la possible réalisation d'une reperfusion du membre inférieur. En effet cet introducteur est déjà bien connu et utilisé mais pour des procédures de durée bien plus limitées habituellement inférieure à 2 heures (par exemple remplacement valvulaire aortique percutané) mais n'a jamais été utilisé pour des procédures plus prolongées.



**Figure 45 : Descriptif du désilet auto-expansible Solopath®<sup>cccxcvii</sup>.** (A) Le désilet avant expansion a un diamètre externe de 4.3mm. (B) Le désilet après expansion par un ballon atteint son diamètre de 19 Fr avec un diamètre externe 7.3mm. (C et D) Le Solopath® est avancé sur un guide rigide. (E) Le désilet est ensuite expansé. (F) L'injection controlatérale de produit de contraste permet de visualiser de bons résultats de la mise en place sans fuite ni dommage vasculaire.

### b) Matériel et Méthodes ex-vivo

Nous avons utilisé un modèle de coeur battant avec modèle vasculaire en silicone simulant le système artériel humain (Corosim beating heart (Mecora®) permettant de simuler les contractions cardiaques et les variations pulsatiles générées de pression « intra-vasculaires » sur le circuit. Nous avons pu insérer dans le système vasculaire en silicone le Solopath® et y associer la pose de l'IVAC2L® (Pulsecath – Térumo®) relié à un moniteur de CPIA (Arrow ACAT 2 Wave®) (Figure 46).





**Figure 46 :** (A gauche) Console de monitoring de la CPIA permettant de générer une pulsativité à fréquence réglable. (A droite) Modèle vasculaire de cœur battant permettant de générer une pulsativité et de nombreux sites de mesures des pressions et du débit.

Nous réalisons parallèlement une mesure des débits par un débitmètre (Stockert®) et des pressions en différents endroits du circuit de manière synchrone par des capteurs insérés dans le réseau vasculaire (Spacelab®).

### **c) Résultats**

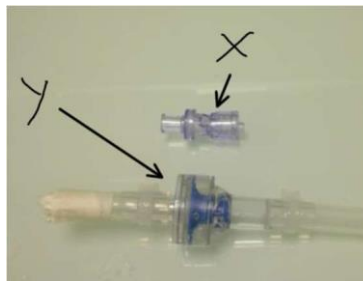
Plusieurs systèmes visant à reperfuser le membre inférieur ont été testés.

Notre première hypothèse était de connecter sur la partie entre le ventricule externe et le cathéter bidirectionnel un système en « Y » pour prélever du sang dans le circuit de l'IVAC2L® pour la reperfusion du membre inférieur (Figure 47). Mais très rapidement est apparu la problématique du vol vasculaire généré sur le membre inférieur par ce système. En effet la reperfusion étant située directement entre le ventricule externe et le cathéter bidirectionnel alors que la valve antireflux du système IVAC2L® se situe en distalité proche de la valve aortique. De plus ce vol de débit se faisait également au détriment du support circulatoire usuellement généré par l'IVAC2L® (vol estimé entre 10 et 20%).

Dès lors nous avons testé deux types de valves antireflux positionnées sur la reperfusion du membre inférieur afin de supprimer le retour du sang du membre inférieur vers le ventricule externe (Figure 48). De plus nous avons réalisé un clampage progressif du circuit de reperfusion du membre inférieur afin de limiter le vol de débit se faisant au détriment du support circulatoire systémique par l'IVAC2L®.

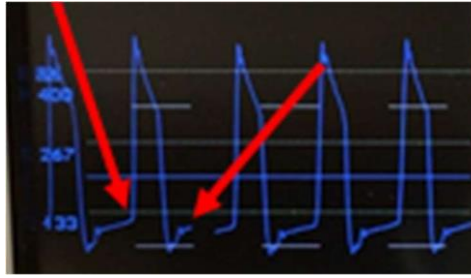


**Figure 47 : Descriptif du circuit de simulation intégrant le cœur-battant, le Solopath® et l'IVAC2L®.** Ventricule externe (1) et cathéter bidirectionnel (2) du système IVAC2L. Mise en place d'un connecteur (T) entre les deux en Y permettant un flux dirigé vers le membre inférieur. Valve anti-reflux (\*) positionnée (2 types ici) sur le circuit dirigé vers le membre inférieur. (A droite) Débitmètre (FM). Mesures de pressions (PS).



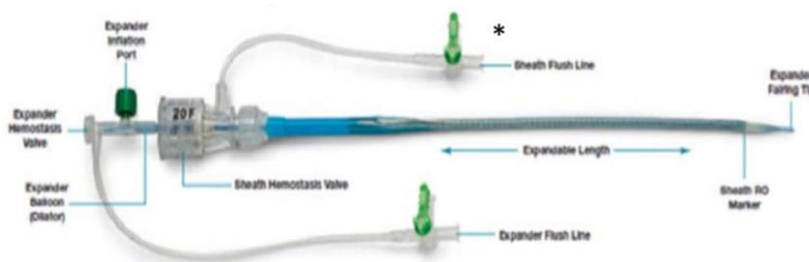
**Figure 48 : Deux types de valve anti-reflux unidirectionnelles testées (X et Y)**

Nous avons alors démontré que quel que soit le type de valve utilisé, il apparaît une augmentation majeure des pressions sur le circuit de reperfusion du membre que ce soit entre le connecteur en « Y » et la valve anti-retour, ou que ce soit entre la valve anti-retour et le membre inférieur. Ces pressions pouvaient monter à 300 voire 500 mmHg (Figure 49) laissant craindre des lésions vasculaires de même que des saignements majeurs autour de la zone d'implantation de la reperfusion dans la fémorale superficielle in-vivo. Il existait par ailleurs un temps isovolumétrique d'ouverture et de fermeture de ces valves anti-retour limitant l'efficacité de la reperfusion notamment en cas d'accélération du rythme cardiaque qui définit le CC en pratique (Figure 49). Enfin, il existait un risque de cavitation (création de bulles) et donc d'embolisation dans le membre inférieur avec un risque d'ischémie associée. Ce risque semble également majeur lors des différentes procédures de mise en place ou d'action sur la reperfusion avec un circuit complexe. Enfin la complexification du circuit et les pressions générées faisait craindre une hémolyse marquée.



**Figure 49 :** *Pression mesurée dans le circuit de reperfusion dit « du membre inférieur » atteignant ici quasiment 500 mmHg. Les flèches rouges signalent les temps dits isovolumétriques d'ouverture et fermeture de la valve anti-reflux.*

Dès lors nous avons testé, l'utilisation du Solopath® lui-même pour reperfusion le membre inférieur grâce à l'existence d'une ligne de sortie latérale du désilet connectée avec sa partie interne et donc le flux sanguin artériel. Cette ligne de sortie latérale sert normalement à rincer le désilet une fois expandu par du sérum hépariné (Figure 50). Nous avons pu montrer qu'il existait un flux pulsatile sur cette sortie avec des pressions oscillants entre 30 et 60 mmHg pour une pression dans le circuit vasculaire entre 60 et 100 mmHg laissant envisager la possible efficacité de cette reperfusion. Le sang étant ici prélevé dans le désilet et non dans le circuit de l'IVAC2L®, il n'y avait donc pas de risque de vol du débit de support circulatoire de l'IVAC2L®.



**Figure 50 :** *Système Solopath<sup>cccxcviii</sup>. \* Ligne latérale servant à rincer le système une fois en place et qui sert de reperfusion du membre inférieur.*

#### **d) Discussion et conclusion**

Si une reperfusion du membre inférieur apparaît nécessaire, sa réalisation à partir du circuit de l'IVAC2L® ne semble pas réalisable par un tube en « Y » positionné entre le ventricule externe et le cathéter bidirectionnel qu'il y ait ou non une valve anti-reflux unidirectionnelle associée. Cette conclusion repose sur le fait que nous avons démontré un phénomène de vol de débit ainsi généré de support circulatoire, et qu'il existe un risque d'hémolyse, de lésions vasculaires du membre inférieur et de saignements en regard de la zone d'implantation de la reperfusion et de l'IVAC2L®.

L'utilisation de la ligne latérale sur le désilet Solopath semble permettre la génération d'un débit pulsatile avec des pressions générées entre 30 et 60mmHg laissant envisager une efficacité clinique de

reperfusion du membre inférieur en prévention de la survenue de l'ischémie de membre. Ceci devra être testé et validé in-vivo.

### 3) Partie 2 : Etude in-vivo

Cette étude a fait l'objet d'une publication dans *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. L'article est présenté ci-dessous, après quelques précisions sur la réalisation des expérimentations en préambule. Les données supplémentaires associées à la publication sont par ailleurs présentées en suivant l'article.

#### a) Matériel et méthodes in-vivo

L'ensemble des expérimentations a été réalisé au sein du laboratoire CE2H avec maintien de la température de la pièce où étaient réalisées les expérimentations entre 20 et 24°C. La réalisation des manipulations nécessitait la présence d'au moins 3 personnes pour la partie induction initiale, d'au moins 4 personnes pour la partie interventionnelle/chirurgicale (1 chirurgien + 1 aide opératoire, 2 pour la gestion de l'anesthésie – imagerie – biologie). La surveillance en journée était assurée par au moins deux personnes et la nuit par une seule personne.

##### i) Prise en charge anesthésique et réanimatoire

- Prémédication à visée anxiolytique et sédatrice par kétamine (0.3 to 0.5mg/kg), azapirone (0.01-0.02 µg/kg) et midazolam (0.5-0.75 mg/kg).
- Mise en place d'une voie veineuse périphérique sur le lobe de l'oreille après déterSION et antisepsie locale (Bétadine dermique®).
- Induction par propofol DIPRIVAN® 0.5-1.5mg/kg IVL + bésilate de cisatracurium NIMBEX® (0.15 mg/kg)
- Maintien de l'anesthésie par midazolam (0.5-1 mg/kg/h), sufentanil (0.2-0.5 µg/kg/min) associés à une curarisation par bésilate de cisatracurium NIMBEX® (0.2-0.5 mg/kg/h). Transitoirement et parfois de manière plus prolongée, l'adjonction de kétamine IVSE (10 à 50mg/h) a été nécessaire. A noter qu'étant donné qu'aucune description d'anesthésie prolongée > 12h chez le porc n'était décrite dans la littérature, nous avons initialement extrapolé les protocoles de sédation utilisés chez l'homme mais il est apparu deux points : (1) les doses nécessaires rapportées au poids de l'animal sont plus élevées que chez l'homme et (2) il existe un phénomène de tachyphylaxie probablement plus rapide et plus marqué que chez l'homme. Un travail spécifique sur ces données est en cours en collaboration avec l'équipe vétérinaire ayant participé à ce projet.
- Ventilation mécanique sur sonde d'intubation de taille 7.5-8 (Evita XL Drager, Drager, Luebeck, Germany) avec les paramètres suivants : volume courant 8 mL/kg, pression expiratoire positive 5 cm H<sub>2</sub>O, fraction inspirée en oxygène initiale à 100% puis ajustée pour maintenir une saturation artérielle en oxygène comprise entre 94 et 96%, et fréquence respiratoire réglée pour maintenir

une PaCO<sub>2</sub> entre 35 et 45 mm Hg ou un CO<sub>2</sub> expiré (NICO, Dixtal Biomedica Ind. Com, Sao Paulo, Brazil) entre 30 et 40 mmHg.

- Maintien d'une perfusion continue de 2-3 mL.kg.h de Ringer Lactate et/ou sérum glucosé 5%.
- Remplissage vasculaire par sérum salé isotonique NaCl 9% 500ml après l'induction puis réalisation d'épreuves de remplissage et utilisation de vasopresseurs (noradrénaline IVSE) si nécessaire afin de maintenir une PAM entre 65 et 80 mmHg.
- Préparation antiarythmique par amiodarone CORDARONE® 300 mg IV lent sur 30 min et lidocaïne XYLOCARD® 1mg/kg IV lent sur 10-15 min avant la procédure devant un risque de troubles du rythme ventriculaire (Fibrillation ventriculaire (FV) et tachycardie ventriculaire (TV)) important (5-10%) lors de tout acte touchant le myocarde.

#### ii) Monitoring clinico-biologique

- Monitoring continu de la fréquence cardiaque, de la saturation artérielle en oxygène, et de l'électrocardiogramme réalisé par moniteur multiparamétrique hémodynamique (Spacelabs® datascopie).
- Mise en place d'un cathéter artériel carotidien gauche (4Fr) qui permet le monitoring de la pression artérielle invasive systolique (PAS, PAD et PAM).
- Mise en place sous anesthésie générale d'un cathéter de Swan Ganz par voie jugulaire droite (cathéter de 6 Fr) sous contrôle échographique (+/- scopie) permettant le monitoring de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS, PAPM, PAPD), du DC, de l'index cardiaque (IC), des pressions capillaires pulmonaires (PCP). Il permet également le prélèvement de gazométries veineuses dans l'artère pulmonaire assurant ainsi un suivi de la SVO<sub>2</sub>.
- Mise en place sous anesthésie générale d'une voie veineuse centrale 4 lumières par voie jugulaire gauche sous échographie permettant le monitoring continu de la pression veineuse centrale (PVC) et l'administration continue ou en bolus des thérapeutiques médicamenteuses (analgésie, sédation, amines inotropes et vasopressives, antibioprophylaxie, remplissage vasculaire, ...).

#### iii) Mise en place chirurgicale de l'assistance

- Assistance circulatoire IVAC2L mise en place par voie iliaque commune droite = système IVAC2L® de 17Fr sur désilet de 13Fr expansé in-situ à 19 Fr (Solopath® ; Terumo Corp., Tokyo, Japan) par abord chirurgical fémoral.
- Assistance placée à travers la valve aortique sous scopie et échocardiographie (ETT) : montée d'un guide jusqu'au culot aortique puis montée d'une sonde pigtail sur le guide permettant de passer la valve aortique et d'arriver dans le VG. Retrait de la sonde pigtail en laissant le guide dans le VG.

Montée sur le guide de l'assistance IVAC2L® jusque dans le VG. Contrôle en fin de procédure et après retrait du guide de la position de l'assistance par ETT et scopie.

- Branchement de l'assistance à une console de contrepulsion intraaortique (CPIA) (Arrow ACAT 2 Wave). Démarrage de la console préalablement synchronisée à l'ECG et à la pression artérielle invasive de l'animal par câbles liés au scope cardiotensionnel de monitoring. Réglage du support pour une assistance synchronisée de chaque cycle en 1/1.
- Création d'une reperfusion du membre inférieur dans l'artère fémorale commune ipsilatérale par un désilet 7Fr (Super Arrow-Flex™ 87) branchée sur la ligne latérale du Solopath® grâce à un raccord mâle-mâle.
- En cas d'apparition d'extrasystoles ventriculaires perprocédure, réalisation de bolus de 150mg IVL de CORDARONE® à chaque épisode.
- En cas d'apparition de troubles du rythme ventriculaire perprocédure (TV ou FV) bolus de 1 à 2mg/kg de Lidocaine et si besoin CEE de 100 à 200 Joules en biphasique.

#### iv) Anticoagulation

Lors mise en place de l'assistance bolus de 30 UI/kg d'HNF IV directe. Après mise en place de l'assistance maintien d'une anticoagulation efficace pour objectif d'ACT (activated clotting time) de 200 à 250s soit environ 2500 à 6000UI/h IVSE d'HNF.

#### v) Données cliniques collectées

- Poids, taille, surface corporelle recueillies à H0
- Diurèse/2h et /24h
- Hémolyse clinique urinaire

#### vi) Evaluation efficacité de la reperfusion du membre inférieur

- Evaluations programmées à H0, H1, H2, H4, H8, H12, H24, H36, H48 H72 dans le groupe sain et H0, CC établi, 30 min, H1, H2, H4, H6, H8, H10 et H12 dans le groupe choc cardiogénique
- Chaque évaluation de la reperfusion sera réalisée à deux reprises à savoir en mode « ON » (IVAC2L® en marche) et en mode « OFF » de l'assistance. Le mode « OFF » sera réalisé après arrêt de l'IVAC2L® pendant une durée de 5 min maximum (« wash-out »).
- Analyse clinique binaire : Chaleur, TRC, pouls membres inférieurs
- Analyse continue de la pression transcutanée en oxygène (T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub>) (moniteur TCM 400-2, Radiometer SAS®, France) des deux membres inférieurs (ipsilatéral à l'IVACet controlatéral).

vii) Evaluation hémodynamique réalisée à H0, 10min, H1, H2, H4, H8, H12, H24, H36, H48 H72 dans le groupe sain et H0, H2, H4, H8 et H12 dans le groupe choc cardiogénique :

Chaque évaluation hémodynamique sera réalisée à deux reprises à savoir en mode « ON » (IVAC2L® en marche) et en mode « OFF » de l'assistance. Le mode « OFF » sera réalisé après arrêt de l' IVAC2L® pendant une durée de 5 min maximum (« wash-out »).

- PAS (pression artérielle systolique), PAD (pression artérielle diastolique), PAM (pression artérielle moyenne) invasive sur un cathéter artériel carotidien gauche (4 Fr)
- Cathétérisme droit sur cathéter de Swan Ganz permettant les mesures hémodynamiques invasives suivantes (PAPS (pression artérielle pulmonaire systolique), PAPM (pression artérielle pulmonaire moyenne), PAPD ((pression artérielle pulmonaire diastolique), PCP (pression capillaire pulmonaire), IC (index cardiaque).

viii) Evaluation et monitoring biologique

Evaluation réalisée à H0, H1, H2, H4, H8, H12, H24, H36, H48 H72 dans le groupe sain et H0, CC établi, H4, H8 et H12 dans le groupe choc cardiogénique sur cathéter artériel et voie veineuse centrale jugulaire gauche sur système de biologie délocalisée au sein du laboratoire CE2H (EPOC, CoagPoc, EDGE®) ou secondairement au sein de notre unité INSERM (LDH, troponine) :

- Evaluation des fonctions d'organe : créatinine, kaliémie, natrémie, urée, TGO, TGP, Gazométrie veineuse (sang veineux), Gazométrie et lactates artériels (sang artériel)
- Evaluation de l'hémolyse biologique : bilirubine, LDH (sang veineux)

ix) Sacrifice des animaux

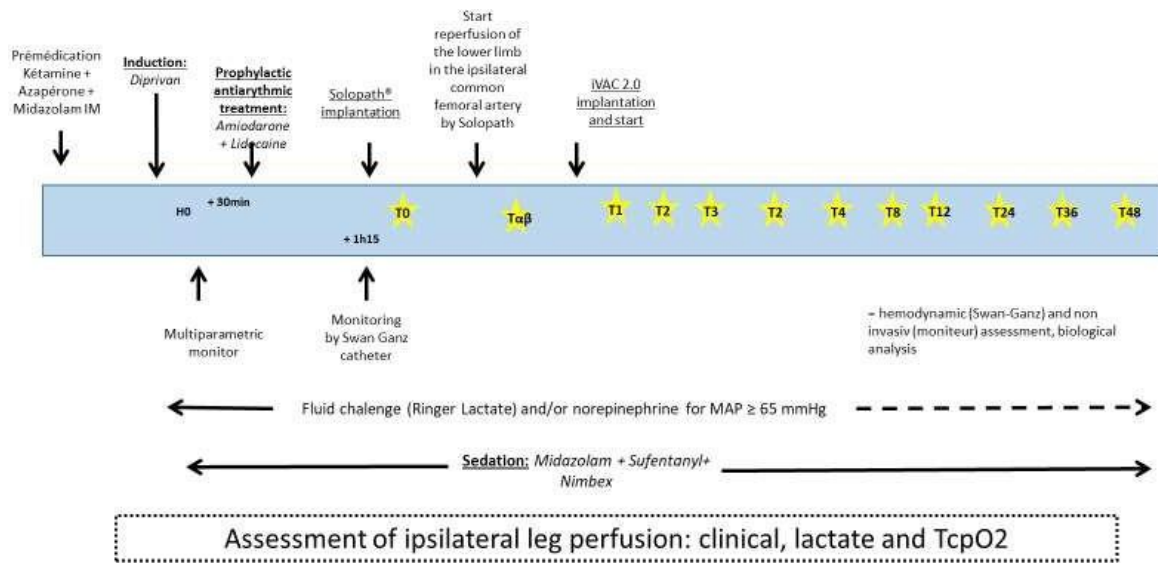
L'euthanasie était réalisée en fin de protocole chez des animaux sous anesthésie générale (sédation continue par midazolam et analgésie continue par sufentanil) par injection en bolus de chlorure de potassium (3g) intraveineux direct couplé à un bolus de Thiopenthal (500mg) aboutissant au décès en moins d'une minute.

## **b) Descriptif du protocole utilisé pour le modèle de cochon sain**

La *Figure 51* décrit le protocole utilisé pour la réalisation du protocole expérimental chez le cochon sain (IVACFig 1). Il était prévu une surveillance de 48h pour chaque animal après implantation et démarrage de l'assistance par IVAC2L®. La *Figure 52* présente le positionnement du porc sur le dos sédaté curarisé ventilé sur sonde d'intubation orotrachéale, avec systèmes de monitoring (non-invasif et invasif) et de perfusion en place (voie veineuse centrale jugulaire gauche, cathéter de Swan-Ganz



en jugulaire droit, cathéter artériel en carotidien gauche, voie veineuse périphérique sur l'oreille droite).



**Figure 51 : Protocole utilisé pour la réalisation de la partie expérimentale chez le cochon sain (IVAC Pig1).** IM, injection intramusculaire ; MAP, pression artérielle moyenne ; TcPO<sub>2</sub>, pression transcutanée en oxygène

Celui-ci se faisait en plusieurs parties :

- (1) Induction anesthésique et préparation du cochon (monitorage invasif et non-invasif notamment) puis réalisation du bilan biologique et échocardiographique initial,
- (2) Réalisation de l'abord fémoral droit et préparation de la reperfusion du membre inférieur droit,
- (3) Réalisation d'une prémédication antiarythmique par amiodarone 300mg et Lidocaine 1mg/kg IVL.
- (4) Mise en place de la reperfusion était mise en place puis l'introducteur Solopath était inséré et élargi (Figure 53). L'IVAC2L® était ensuite mis en place sous contrôle scopique et échocardiographique
- (5) Monitorage clinique, TcPO<sub>2</sub>, biologique et échocardiographique pendant 48 heures tel que décrit sur la Figure 51 par la suite.
- (6) Une antibioprophylaxie systémique systématique était réalisée juste après l'induction pour toutes les 4h par Cefazoline 1g IV.

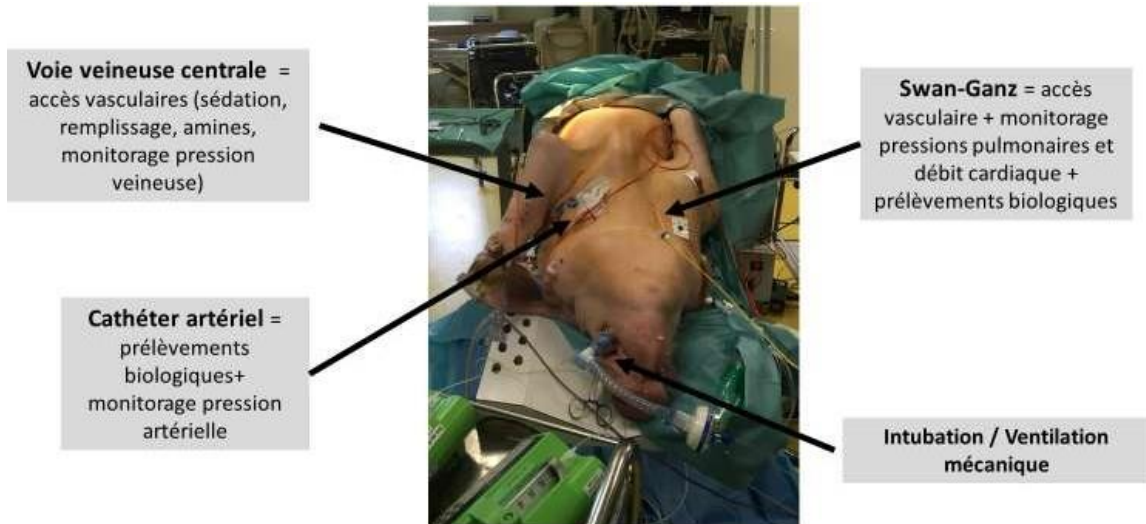


Figure 52 : Installation de l'animal sur le dos avec monitoring invasif et non invasif en place.

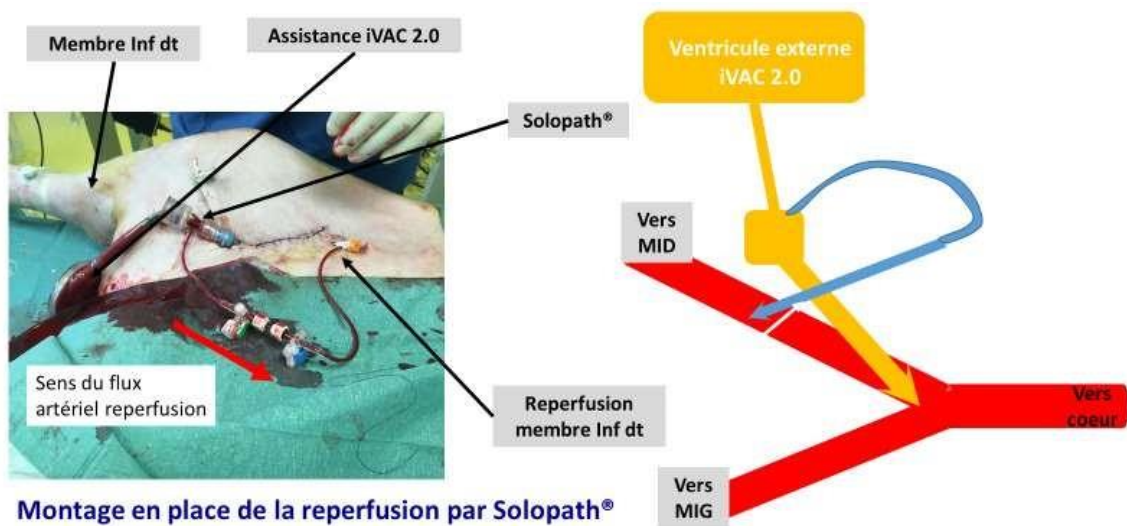
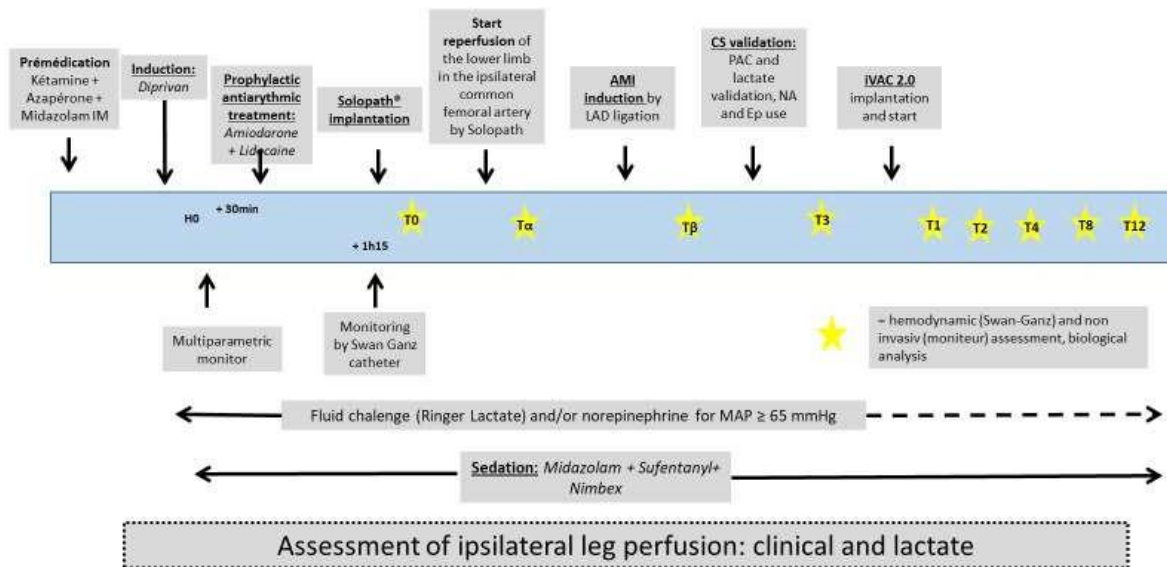


Figure 53 : Photo et schéma descriptif de la reperfusion du membre inférieur ipsilatéral à l'IVAC2L réalisée à partir du Solopath®. dt, droit ; inf, inférieur ; MID, membre inférieur droit ; MIG, membre inférieur gauche.

**c) Descriptif du protocole expérimental utilisé pour le modèle de choc cardiogénique**

La Figure 54 décrit le protocole utilisé pour la partie IVACFig 2.



**Figure 54 : Descriptif du protocole expérimental utilisé pour le modèle de choc cardiogénique (IVAC Fig 2).** AMI, infarctus aigu du myocarde ; CS, choc cardiogénique ; Ep, ephedrine ; LAD, artère inter-ventriculaire antérieure ; MAP, pression artérielle moyenne ; NA, noradrénaline ; PAC, pulmonary artery catheter

Celle-ci se faisait en plusieurs parties :

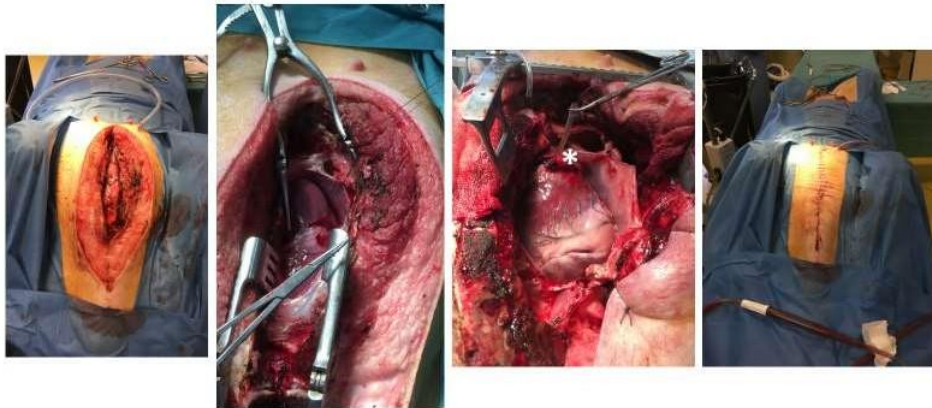
- (1) induction anesthésique et préparation du cochon (monitorage invasif et non-invasif notamment) puis réalisation du bilan biologique et échocardiographique initial,
- (2) réalisation de l'abord fémoral droit et préparation de la reperfusion du membre inférieur droit,
- (3) Réalisation de la sternotomie médiane puis dissection et mise en suspension du péricarde (*Figure 55*). Mise en place des drains péricardiques et pleuraux si nécessaire. Mise en place lacette sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA),
- (4) Réalisation d'une prémédication antiarythmique par amiodarone 300mg et Lidocaïne 1mg/kg IVL
- (5) Ligature de l'IVA à la jonction de ses deuxième et troisième segments,
- (6) Monitoring continu du DC, de la PA et de la FC. Le tableau de CC était confirmé par l'association d'un tableau d'IDM en voie de constitution (sus-décalage du segment ST sur le scope + apparition d'un aspect blanchâtre puis hémorragique du territoire nécrotique myocardique sur l'apex ventriculaire gauche +/- étendu), et d'un tableau de choc avec PAS < 100 mmHg et/ou nécessité de débiter des amines inotropes ou vasopresseurs IVSE et chute de l'ITV sous aortique > 30% + apparition d'une élévation du lactate artériel > 2.2 mmol/l. Quand la première ligature était insuffisante, une ligature plus proximale du deuxième segment de l'IVA était réalisée puis une troisième si nécessaire. En derniers recours l'injection complémentaire de bêtabloquants IVL pouvait être réalisée. En cas de survenue de troubles du rythme ventriculaires ou supra-ventriculaires rapides une injection

complémentaire d'amiodarone 150mg et/ou Lidocaine 1mg/kg IVL était réalisée. Une fois le CC confirmé, réalisation du bilan biologique et de l'échocardiographie dite de CC.

(7) Mise en place de la reperfusion puis l'introducteur Solopath était inséré et expandu. L'IVAC2L® était ensuite mis en place sous contrôle scopique et échocardiographique

(8) Monitoring clinique, TcpO2, biologique et échocardiographique tel que décrit sur la *Figure 54* par la suite.

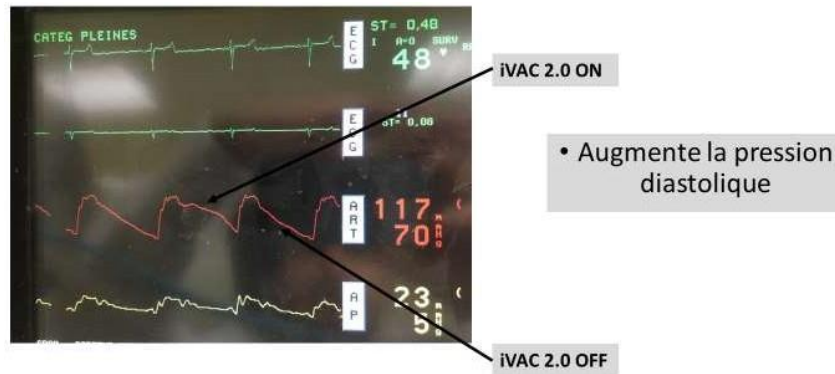
(6) Une antibioprophylaxie systémique systématique était réalisée juste après l'induction pour toutes les 4h par Cefazoline 1g IV.



**Figure 55 :** *Photos descriptives des différentes étapes de préparation du modèle de choc cardiogénique par ligature de l'artère inter-ventriculaire antérieure (IVA). De gauche à droite : sternotomie médiane, mise en suspension du péricarde et visualisation de l'IVA, apparition d'une zone hémorragique apicale étendue correspondant à la zone infarctée (\*) puis fermeture du sternum avec drain péricardique en place.*

#### **d) Validation matériel et méthodes in-vivo**

La *Figure 56* permet de visualiser l'effet essentiellement diastolique de l'IVAC2L® grâce à la synchronisation à l'ECG ou à la PA invasive ici réglée à un cycle sur deux. La *Figure 57* permet de visualiser cliniquement l'apparition systématique précoce (ici à 30 min) d'une ischémie de membre ipsilatérale au Solopath® comparativement au membre controlatéral.



**Figure 56 : Scope cardio-tensionnel chez un porc sain sédaté montrant l'effet hémodynamique d'augmentation de la pression artérielle diastolique de l'IVAC2L® sur la pression artérielle invasive.**



**Figure 57 : Comparaison de l'aspect cutané visuel des membres inférieur droit (MID) et gauche (MIG) 30 min après la mise en place du Solopath® du côté droit sans mise en place de reperfusion artérielle ipsilatérale au Solopath permettant de visualiser des téguments blancs et marbrés signant l'ischémie de membre.**

## **2) Article publié (Article principal et données supplémentaires)**

Ce travail a fait l'objet d'une publication en anglais dans une revue médicale américaine « *Frontiers in Cardiovascular Medicine* » (IF 6.05, SIGAPS rang B). Vous trouverez l'article publié ainsi que les données supplémentaires disponibles sur le site de la revue dans les pages suivantes.



# Effectiveness and Safety of a Prolonged Hemodynamic Support by the IVAC2L System in Healthy and Cardiogenic Shock Pigs

Clément Delmas<sup>1,2\*</sup>, Jean Porterie<sup>1,3</sup>, Géraldine Jourdan<sup>4</sup>, Frank Lezoualc'h<sup>1</sup>, Romain Arnaud<sup>5</sup>, Stéphanie Brun<sup>2</sup>, Hugo Cavalerie<sup>2</sup>, Grégoire Blanc<sup>2</sup>, Bertrand Marcheix<sup>1,3</sup>, Olivier Lairez<sup>1,2</sup>, Patrick Verwaerde<sup>4,6</sup> and Jeanne Mialet-Perez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases (I2MC), UMR1297, National Institute of Health and Medical Research (INSERM), University of Toulouse, Toulouse, France, <sup>2</sup> Intensive Cardiac Care Unit, Department of Cardiology, Rangueil University Hospital, Toulouse, France, <sup>3</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Rangueil University Hospital, Toulouse, France, <sup>4</sup> Critical and Intensive Care Unit, Stromalab UMR 5273 CNRS/UPS-EFS-ENVT-INSERM U1031, Toulouse School of Veterinary Medicine, Toulouse, France, <sup>5</sup> Department of Anesthesia, Intensive Care and Perioperative Care Medicine, University Hospital, Toulouse, France, <sup>6</sup> ENVA/UPEC/IMRB-Inserm U955, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Utpal S. Bhalala,  
Driscoll Children's Hospital,  
United States

### Reviewed by:

Filip Konecny,  
McMaster University, Canada  
Stéphane Manzo-Silberman,  
Assistance Publique Hôpitaux De  
Paris, France  
Alexandre Ouattara,  
Université de Bordeaux, France

### \*Correspondence:

Clément Delmas  
delmas.clement@chu-toulouse.fr

### Specialty section:

This article was submitted to  
Heart Failure and Transplantation,  
a section of the journal  
Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: 04 November 2021

Accepted: 07 January 2022

Published: 08 February 2022

### Citation:

Delmas C, Porterie J, Jourdan G,  
Lezoualc'h F, Arnaud R, Brun S,  
Cavalerie H, Blanc G, Marcheix B,  
Lairez O, Verwaerde P and  
Mialet-Perez J (2022) Effectiveness  
and Safety of a Prolonged  
Hemodynamic Support by the IVAC2L  
System in Healthy and Cardiogenic  
Shock Pigs.  
Front. Cardiovasc. Med. 9:809143.  
doi: 10.3389/fcvm.2022.809143

**Background:** Mechanical circulatory supports are used in case of cardiogenic shock (CS) refractory to conventional therapy. Several devices can be employed, but are limited by their availability, benefit risk-ratio, and/or cost.

**Aims:** To investigate the feasibility, safety, and effectiveness of a long-term support by a new available device (IVAC2L) in pigs.

**Methods:** Experiments were carried out in male pigs, divided into healthy ( $n = 6$ ) or ischemic CS ( $n = 4$ ) groups for a median support time of 34 and 12 h, respectively. IVAC2L was implanted under fluoroscopic and TTE guidance under general anesthesia. CS was induced by surgical ligation of the left anterior descending artery. An ipsilateral lower limb reperfusion was created with the Solopath® system. Reperfusion was started after 1 h of support in healthy pigs and upon IVAC2L insertion in CS pigs. Hemodynamic and biological parameters were monitored before and during the whole period of support in each group.

**Results:** Occurrence of an ipsilateral lower limb ischemia was systematic in healthy and CS pigs in a few minutes after IVAC2L implantation, and could be reversed by the arterial reperfusion, as demonstrated by distal transcutaneous pressure in oxygen (TcPO<sub>2</sub>) and lactate normalization. IVAC2L support decreased pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ( $15.3 \pm 0.3$  vs.  $7.5 \pm 0.9$  mmHg,  $p < 0.001$ ), increased systolic blood pressure (SBP) ( $70 \pm 4.5$  vs.  $101.3 \pm 3.1$  mmHg,  $p < 0.01$ ), and cardiac output (CO) ( $4.0 \pm 0.3$  vs.  $5.2 \pm 0.6$  l/min,  $p < 0.05$ ) in CS pigs; at CS onset and after 12 h of support, without effects on heart rate or pulmonary artery pressure (PAP). Non-sustained ventricular arrhythmias were frequent at implantation (50%). A non-significant hemolysis was observed under support in CS pigs. Bleedings were frequent at the insertion and/or operating sites (30%).

**Conclusion:** Long-term support by IVAC2L is feasible and associated with a significant hemodynamic improvement in a porcine model. These preclinical data open the door for a study of IVAC2L in human ischemic CS, keeping in mind the need for systematic reperfusion of the lower limb and the associated risk of bleeding.

**Keywords:** mechanical circulatory support, IVAC2L, porcine model, safety, efficiency, cardiogenic shock

## INTRODUCTION

Cardiogenic shock (CS) is defined as an organ hypoperfusion secondary to the impaired cardiac output (CO). It comes in different forms, ranging from a mild hypoperfusion or low CO, to an array of deep shock with secondary multiorgan failure. Criteria for defining cardiogenic shock (CS) in humans associate with systolic blood pressure (SBP) <90 mmHg or need for vasopressors; pulmonary congestion or increased left ventricular pressures; and organ malperfusion signs (1). Myocardial infarction (MI) and its complications are the main causes of CS in ~40–60% of cases (1–3). It is a common medical situation affecting 60,000–70,000 patients per year in Europe (4) and 5–15% of acute coronary syndromes (2).

Despite therapeutic advances involving medication, early revascularization, and initial close supervision in specialized intensive care units (ICUs) of patients with MI, prognosis remains poor with immediate mortality of 40–50% of cases (2). Optimal management combines coronary reperfusion with classic intensive care management to restore tissue oxygenation through volume management, mechanical ventilation, vasopressors, and/or inotropes (1, 5, 6).

In 15–20% of the cases designated as refractory CS, classical drugs are ineffective. In these cases, mechanical circulatory supports (MCS) have been developed for a dual role: first, to ensure CO to prevent or treat organ failure secondary to hypoperfusion and second, to allow the unloading of the ventricles and to promote myocardial recovery (5, 7).

Regarding circulatory support, data are conflicting and large-scale randomized studies are lacking. After the IABP-SHOCK 2 study (8), the interest of intra-aortic balloon pump (IABP) has been severely questioned and its position in the management of CS was clearly downgraded in class IIIB for routine use (9).

Given the heterogeneity of clinical presentations, the diversity of therapeutic approaches in the absence of large-scale randomized studies with unequivocal results, the United States and European recommendations remain poorly directive and precise concerning the type and the timing of MCS (level of recommendation IIB for European Society of Cardiology; and IIAb for American, Indian, and Canadian Heart Failure and Interventional Cardiology societies) (7, 9–12).

**Abbreviations:** CS, cardiogenic shock; DBP, diastolic blood pressure; CO, cardiac output; FA, femoral artery; IABP, intra-aortic balloon pump; MBP, mean blood pressure; MCS, mechanical circulatory support; MI, myocardial infarction; PAP, pulmonary artery pressure; PCI, percutaneous coronary intervention; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; SBP, systolic blood pressure; SVO<sub>2</sub>, mixed venous oxygen saturation; TcPO<sub>2</sub>, transcutaneous oxygen pressure.

In this context, new support devices are emerging, and the difficulty for the clinician is to find assistance tailored to the patient whatever in terms of effectiveness (left ventricular unloading and output delivery) and safety (bleeding, vascular complications, hemolysis, infection, and reliability). Furthermore, in the current economic climate, their benefit-risk ratio must necessarily be weighted by the costs generated. Consequently, preclinical research is essential for the implementation of the necessary knowledge on the topic.

The IVAC2L (PulseCath<sup>®</sup>; Amsterdam; The Netherlands) is a new MCS which has obtained the European conformity (CE) marking in the indication of high-risk percutaneous coronary intervention (PCI) in 2015 (13). Device is inserted into the left ventricle through retrograde crossing of the aortic valve from a percutaneous femoral approach and is connected to an extra-corporeal membrane pump. Using EKG triggering, blood is aspirated from the left ventricle through the inlet tip into the membrane pump during systole and ejected from the pump through the catheter valve into the ascending aorta during diastole, resulting in a pulsatile support, with additional output, systolic unloading of the left ventricle, and diastolic counterpulsation.

At present, use of IVAC2L is limited to case reports and case series (14–16) for few minutes during high-risk PCI. It seems to generate a rate of up to 1.4 l/min and to decrease the pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). Its price, lower than the other available devices, and its compatibility with any standard and widely available IABP drive-console which is widely available, potentially makes this device more accessible. However, until now, it was never studied for extended support periods beyond 2 h, nor in the CS indication. An initial personal *ex-vivo* evaluation of the IVAC2L circulatory support system and its insertion kit (Solopath<sup>®</sup>) was performed and highlighted a high risk of limb ischemia secondary to the 19 Fr arterial cannulation justifying associating an arterial reperfusion.

The present study was developed to investigate the feasibility, safety, and efficiency of a long-term support by this new available device IVAC2L (PulseCath<sup>®</sup>) in a porcine model of CS.

## MATERIALS AND METHODS

All experiments were reviewed and approved by the national INSERM French Ethics Committee for animal experimentation (CE201609131807621V8). The procedure for the care and sacrifice of study animals was in accordance with the European Community Standards on the Care and Use of Laboratory Animals. Details on materials and methods are described in **Supplementary Material**.



## Circulatory Support

The iVAC 2L (PulseCath<sup>®</sup>; Amsterdam; The Netherlands) has 3 essential components: (1) the extra-corporeal membrane pump containing a blood chamber and an air chamber separated by a thin flexible membrane, (2) a bi-directional flow catheter, and (3) a patented rotating two-way valve. The blood chamber is connected to the bi-directional flow catheter and the air chamber to a mainstream intra-aortic balloon pump (IABP) console. The total chamber volume is 40 ml and the pump can eject a maximum volume of blood of 21 mL. The bi-directional flow catheter has a total length of 105 cm and a 17 Fr (5.9 mm) outer diameter. At 6 cm from the inlet tip, the catheter has an integrated two-way valve that pivots around two axes.

## Animals

All animals investigated (6 healthy and 6 CS pigs) were adult male pigs (*Sus scrofa domestica*) of 6–8 months old (mean weight 80–100 kg).

After initial intramuscular pre-medication (ketamine and midazolam), anesthesia was induced and maintained by continuous intravenous association of midazolam—propofol—sufentanyl—cisatracurium besilate. During experiments, pigs were under invasive mechanical ventilation under assisted volume-controlled mode (tidal volume 8 ml/kg, positive end-expiratory pressure (PEEP) 5 cm H<sub>2</sub>O, initial FiO<sub>2</sub> 100%, and then, adjusted to a saturation of 94–96%). Vascular filling and vasopressors were used as needed to maintain mean blood pressure (MBP) between 65 and 80 mmHg.

Antiarrhythmic preparation was made by amiodarone to prevent the expected risk of ventricular arrhythmias.

## IVAC2L Insertion and Management

The right common femoral artery (FA) was exposed through an oblique incision in the groin crease. Then, an antegrade puncture of the FA allowed the insertion of a 7 Fr Super Arrow-Flex<sup>™</sup> sheath (Teleflex, Wayne, PA, USA). Next, a retrograde puncture was performed above the previous site to insert the 19 Fr SoloPath<sup>™</sup> balloon expandable transfemoral system (Terumo Corp., Tokyo, Japan). Finally, Super Arrow-Flex<sup>™</sup> sheath was connected to the Solopath sheath to perfuse the right inferior limb.

The IVAC2L system implantation was performed as previously described through the aortic valve in the left ventricle under fluoroscopic and TTE guidance (13, 17). The extra-corporeal membrane pump was connected to the IABP console (Arrow ACAT 2 Wave) which was then activated and synchronized to the animal thanks to the EKG and invasive blood pressure monitoring.

In the case of ventricular arrhythmia, additional intravenous injections of antiarrhythmic were made (amiodarone +/- lidocaine bolus).

An initial intravenous bolus of unfractionated heparin (UFH) (30 UI/kg) was made at reperfusion insertion time and anticoagulation target (activated clotting time between 200 and 250 s) was then maintained by continuous intravenous infusion (2,500–6,000 UI/h).

## Cardiogenic Shock Induction

After median sternotomy and pericardiotomy, the left anterior descending (LAD) was isolated and a ligation site was located at the level of the second diagonal branch. Before ligation, the animals received a new bolus of amiodarone to prevent possible arrhythmias. Then, MI was induced by the ligation of the LAD (4-0 Prolene wire). After ligation, segment ST-elevation on electrocardiography and a color change in the ventricular myocardium occurred in all animals. Two pericardial drains were placed and incision was closed in anatomic layers. Cardiogenic shock was defined according to usual definition (1). If CS was not obtained in few minutes, an additional and proximal ligation of the LAD was made.

## Monitoring

A non-invasive monitoring of heart rate, blood oxygen saturation, and EKG was continuously performed. Invasive SBP, diastolic blood pressure (DBP), and MBP were monitored by using an arterial catheter. A Swan-Ganz catheter monitored pulmonary artery pressure (systolic pulmonary artery pressure [sPAP]), mean pulmonary artery pressure [mPAP], diastolic pulmonary artery pressure [dPAP], PCWP, and CO using the thermodilution approach (Vigilance II, Edwards<sup>®</sup>).

Lower limb perfusion was clinically assessed (heat, cutaneous coloration time) and a continuously transcutaneous pressure in oxygen (TcPO<sub>2</sub>) monitoring was also used (TCM 400-2, Radiometer SAS<sup>®</sup>, France) during experiments.

Respiratory (arterial and venous blood gases) and renal (creatinine, kaliemia, natremia, and chloremia) functions, systemic and distal limb perfusion (lactate), and hemostase (TQ, aPTT) were repeatedly monitored by a relocated biology monitor (EPOC, CoagPoc, EDGE<sup>®</sup>). Other biological samples were frozen to realized specific *post-hoc* analysis (LDH and troponin).

## Statistical Analyses

Statistical evaluation and figures were performed with Graph Pad Prism version 6.0 for Windows (Graph Pad Software, La Jolla, CA, USA). Normal distributed continuous variables are expressed as the means ± SEM. Categorical variables are expressed as absolute numbers and percentages.

In healthy pigs, comparisons between values obtained at different time points with On and Off support were made by a 2-way ANOVA (Figures 1–3). Moreover, hemodynamic parameters obtained during support On vs. Off, were averaged and compared with each other by an unpaired *t*-test (Supplementary Table 1).

In CS pigs, comparison between pigs at different time points was made by a paired 1-way ANOVA (Table 1, Figures 4–6). Moreover, main clinical, biological, and hemodynamic parameters were averaged at baseline, CS, and on support (H4 and H12). They were compared by using a 1-way ANOVA followed by Dunnett's test for multiple comparisons. Comparisons of baseline vs. CS, H4 vs. CS, and H12 vs. CS were reported (Table 1).

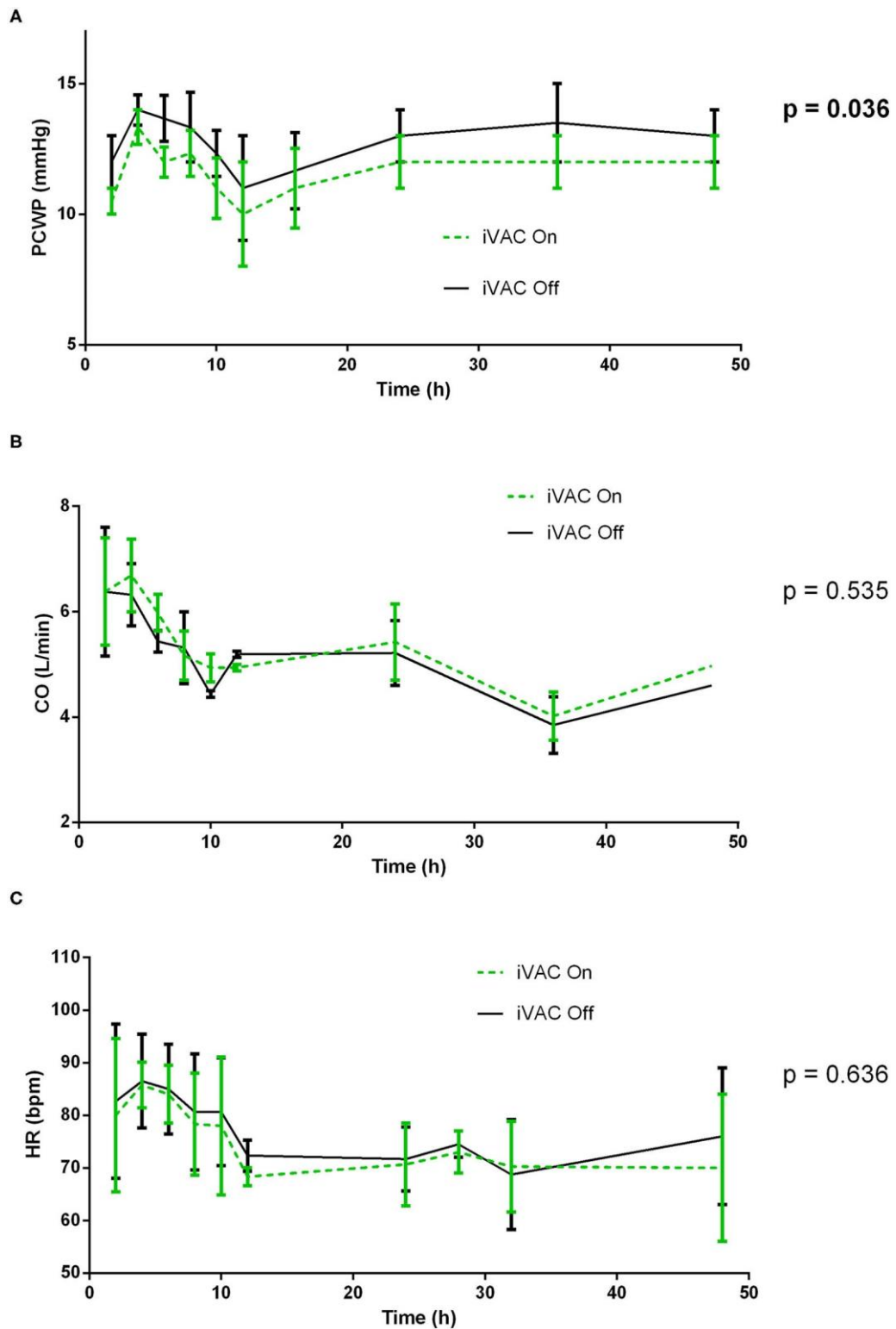


FIGURE 1 | Comparative analysis of pulmonary wedge pressure (A), cardiac output (CO) (B), and heart rate (C) with and without IVAC2L support in healthy pigs. At different times (H0, H2, H4, H6, H8, H10, H12, H16, H24, H36, and H48), the IVAC2L support was deactivated by turning Off the extra-corporal pump during 5 min and then, reactivated until next time point. Invasive and non-invasive hemodynamic parameters were recorded throughout the procedure and until 48 h. Parameters are presented at each time points by mean  $\pm$  SEM ( $n = 6$ ). The values of  $p$  were obtained by comparing On and Off values for each parameter. CO, cardiac output; HR, heart rate; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; SEM, standard error of mean.

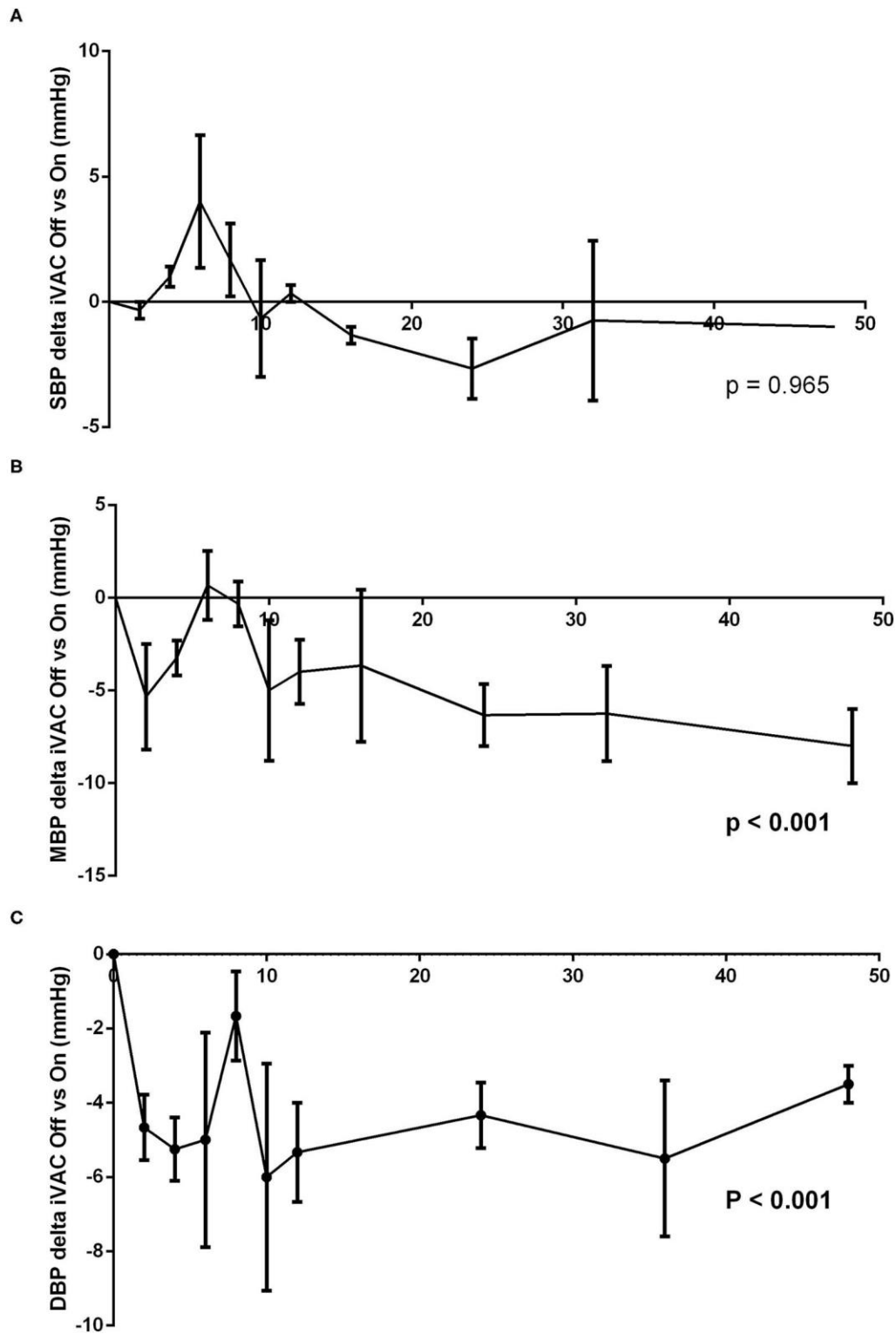


FIGURE 2 | Analysis of difference between systolic blood pressure (SBP) (A), mean blood pressure (MBP) (B), and diastolic blood pressure (DBP) (C) with and without IVAC2L support in healthy pigs. At different times (H0, H2, H4, H6, H8, H10, H12, H16, H24, H36, and H48), the IVAC2L support was deactivated by turning Off the extra-corporeal pump during 5 min and then, reactivated until next time point. Invasive and non-invasive hemodynamic parameters were recorded throughout the procedure and until 48 h. Data are presented at each time points by the delta pressure mean between IVAC2L On and Off  $\pm$  SEM ( $n = 6$ ). The values of  $p$  were obtained by comparing the delta pressure On and Off for each parameter. DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; SBP, systolic blood pressure; SEM, standard error of mean.

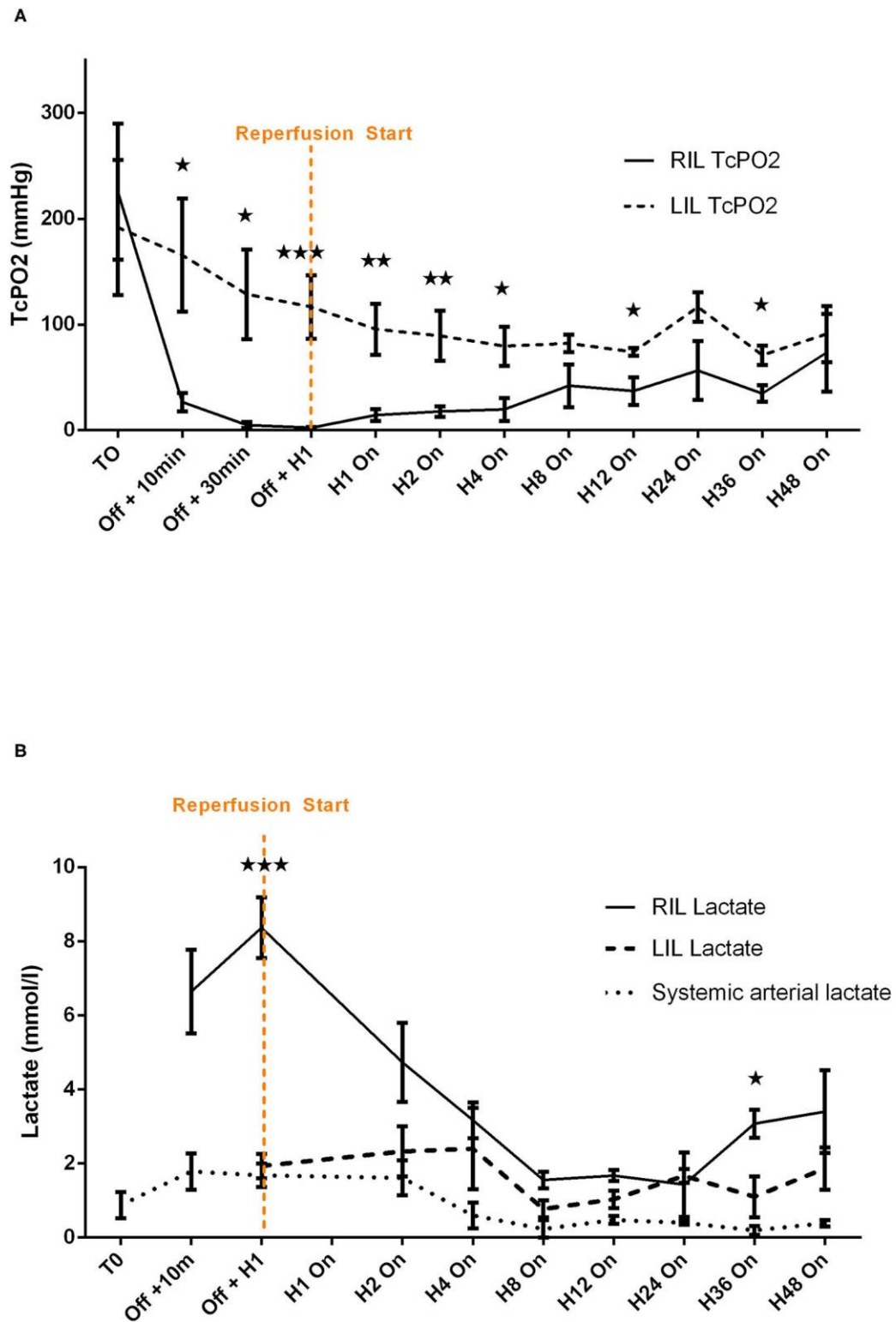


FIGURE 3 | Comparative analysis of transcutaneous pressure in oxygen (A) and lactate (B) evolution before and after reperfusion start in healthy pigs. Transcutaneous pressure in oxygen (TcPO<sub>2</sub>) are presented at each time points by mean ± SEM (n = 6). The values of p were obtained by comparing RIL (IVAC2L) and LIL. \*p < 0.05; \*\*p < 0.01, and \*\*\*p < 0.001. T0, basal measure after sedation; H1, 1 h post reperfusion On; H4, 4 h after reperfusion On; H8, 8 h after reperfusion On; H12, 12 h after reperfusion On; H24, 24 h after reperfusion On; H36, 36 h after reperfusion On; H48, 48 h after reperfusion On; LIL, left inferior leg; n, number of pigs; Off, Solopath inserted but reperfusion Off; RIL, right inferior leg; SEM, standard error of mean; TcPO<sub>2</sub>, transcutaneous pressure in oxygen.

TABLE 1 | Comparative analysis of pigs' characteristics before and during cardiogenic shock (CS) under IVAC2L support.

	Basal H0		Cardiogenic Shock		Under support H4		Under support H12		<i>p</i> -value Basal vs CS	<i>p</i> -value H4 vs CS	<i>p</i> -value H12 vs CS
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM			
<b>HEMODYNAMIC DATA</b>											
SBP (mmHg)	105.8	5.3	70.0	4.5	95.8	2.1	101.3	3.1	0.001	0.01	0.003
DBP (mmHg)	60.0	4.5	38.3	2.5	55.0	4.2	49.3	5.5	0.017	0.042	0.101
MBP (mmHg)	76.8	4.3	55.3	5.2	72.8	3.6	67.0	6.2	0.01	0.026	0.108
HR (bpm)	86.5	9.6	83.8	6.0	75.3	5.5	91.8	9.7	0.99	0.82	0.84
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	39.5	4.9	31.0	2.9	32.5	3.6	30.5	2.4	0.03	0.9	0.99
<b>BIOLOGICAL DATA</b>											
Art pO <sub>2</sub> (mmHg)	553.0	54.0	355.8	82.5	321.5	79.4	364.1	77.5	0.02	0.88	0.99
Art hemoglobin (dg/L)	8.2	0.6	7.6	0.6	7.3	0.8	5.7	0.6	0.756	0.937	0.066
Bicarbonates (mmol/L)	32.8	0.9	27.1	1.0	29.7	1.2	25.9	2.2	0.05	0.467	0.895
Sodium (mmol/L)	146.5	3.0	145.8	2.5	143.8	1.9	144.8	2.1	0.843	0.240	0.710
Potassium (mmol/L)	3.7	0.2	3.8	0.1	4.1	0.1	4.4	0.4	0.899	0.689	0.689
Arterial lactate (mmol/L)	1.6	0.3	3.9	0.5	2.0	0.4	0.8	0.8	0.030	0.036	0.010
Creatinine (μmol/L)	141.2	26.2	162.2	20.9	158.8	26.3	181.9	18.0	0.275	0.985	0.321
<b>SWAN-GANZ DATA</b>											
sPAP (mmHg)	24.8	0.5	27.3	1.5	24.8	2.8	23.8	1.5	0.561	0.561	0.321
dPAP (mmHg)	15.8	1.3	14.3	1.3	12.8	1.9	11.3	1.1	0.781	0.350	0.142
mPAP (mmHg)	19.0	1.4	19.3	1.8	17.8	2.0	16.8	0.9	0.999	0.823	0.533
CO (L/min)	8.7	0.6	4.0	0.3	5.1	0.1	5.2	0.6	0.002	0.033	0.173
PCWP (mmHg)	6.3	0.6	15.3	0.3	7.3	0.5	7.5	0.9	<0.0001	<0.0001	<0.0001

One-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison tests were used to compare each point to CS onset. Art, arterial; CO, cardiac output; DBP, diastolic blood pressure; dPAP, diastolic pulmonary artery pressure; EtCO<sub>2</sub>, expired carbon dioxide; HR, heart rate; MBP, mean blood pressure; mPAP, mean pulmonary artery pressure; SBP, systolic blood pressure; SEM, standard error of mean; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; sPAP, systolic pulmonary artery pressure. Values in bold represent significant values ( $p < 0.05$ ).

The value of  $p < 0.05$  was considered significant. Following signs are used to symbolize the value of  $p$ : \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , and \*\*\* $p < 0.001$ .

## RESULTS

### Long-Term Support by IVAC2L in Healthy Pigs

Kinking of iliac artery and device length limited the correct placement of the device in 1 pig, which was excluded from the analysis. The entire procedure was performed in 6 pigs with a median support time of 34 h (3 pigs were under support during 48 h).

### IVAC2L Associated Hemodynamic Effect in Healthy Pigs

At different times, the IVAC2L support was deactivated by turning Off the extra-corporal pump during 5 min and then reactivated until next time point. Invasive and non-invasive hemodynamic parameters were recorded throughout the procedure and until 48 h. Activation of the IVAC2L support was associated with a non-significant increase in DBP and MBP (Supplementary Figure 1) and a significant decrease in PCWP (Figure 1, Supplementary Table 1). Analysis of delta pressure between IVAC2L On vs. Off showed significant increase in MDB and DBP (Figures 2B,C) without significant changes in SBP

(Figure 2A), CO, heart rate, or PAP (Supplementary Table 1, Figure 1, and Supplementary Figure 2).

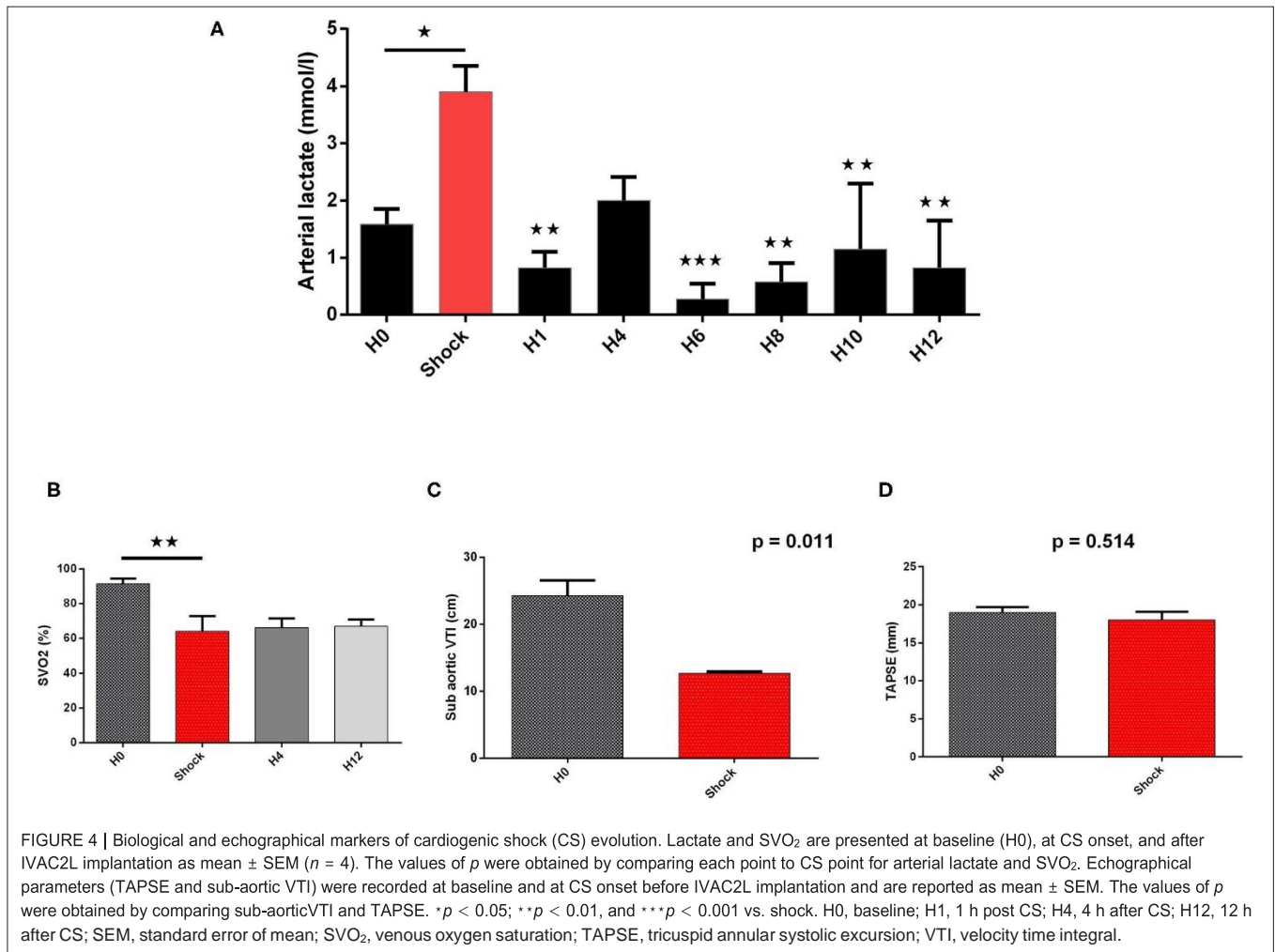
### IVAC2L Associated Limb Ischemia and Effectiveness of Distal Reperfusion in Healthy Pigs

Limb ischemia appeared systematically in a few minutes with clinical evidence (loss of distal pulse, paleness, coldness, and mottling of the limb) and was confirmed by a rapid and significant fall of ipsilateral TcPO<sub>2</sub> (Figure 3A) and a marked rise of ipsilateral distal lactate (Figure 3B).

The implementation of retrograde reperfusion of the ipsilateral limb by a 7 Fr catheter connected to the Solopath® system was possible in all animals. Few minutes of reperfusion was clinically effective for all animals with a disappearance of previous signs. A trend to TcPO<sub>2</sub> normalization vs. contralateral limb (left lower limb) appeared in a few hours and remained stable after H4 until 48 h of support (Figure 3A), even if significant difference between right and left limb persisted (Supplementary Table 2). Lactate normalized rapidly with levels comparable with the contralateral limb after 1 h and remained stable until 48 h of support except at H36 (Figure 3B and Supplementary Table 3).

### IVAC2L Associated Complications in Healthy Pigs

The IVAC2L implantation was associated with non-sustained ventricular arrhythmias in 3 (50%) cases which were resolved after anti-arrhythmic drugs. A significant increase in LDH



appeared after IVAC2L placement and remained until 48 h (**Supplementary Figure 3**). One episode of clinical hemolysis was noted and resolved after IVAC2L repositioning and vascular filling. Two transient cavitation phenomena were observed due to malposition of the inflow cannula resolving after replacement under TTE guidance.

### Mid-term Support by IVAC2L in CS Pigs

Severe MI was induced in 6 pigs as demonstrated by significant EKG modification and troponin release (**Supplementary Figure 4**), but 2 pigs presenting with refractory electrical storm were excluded. Finally, CS was obtained for 4 pigs which were included in the study with a total support time of 12 h.

Cardiogenic shock was confirmed by a significant decrease in blood pressure (SBP and MBP) associated with a fall of CO assessed by the non-invasive (sub-aortic velocity time integral) and invasive (CO by Swan-Ganz) measures (**Table 1, Figures 4–6**). Significant mixed venous oxygen saturation (SVO<sub>2</sub>) decrease and lactate increase defined tissue malperfusion to complete the classic definition of CS which was obtained for all

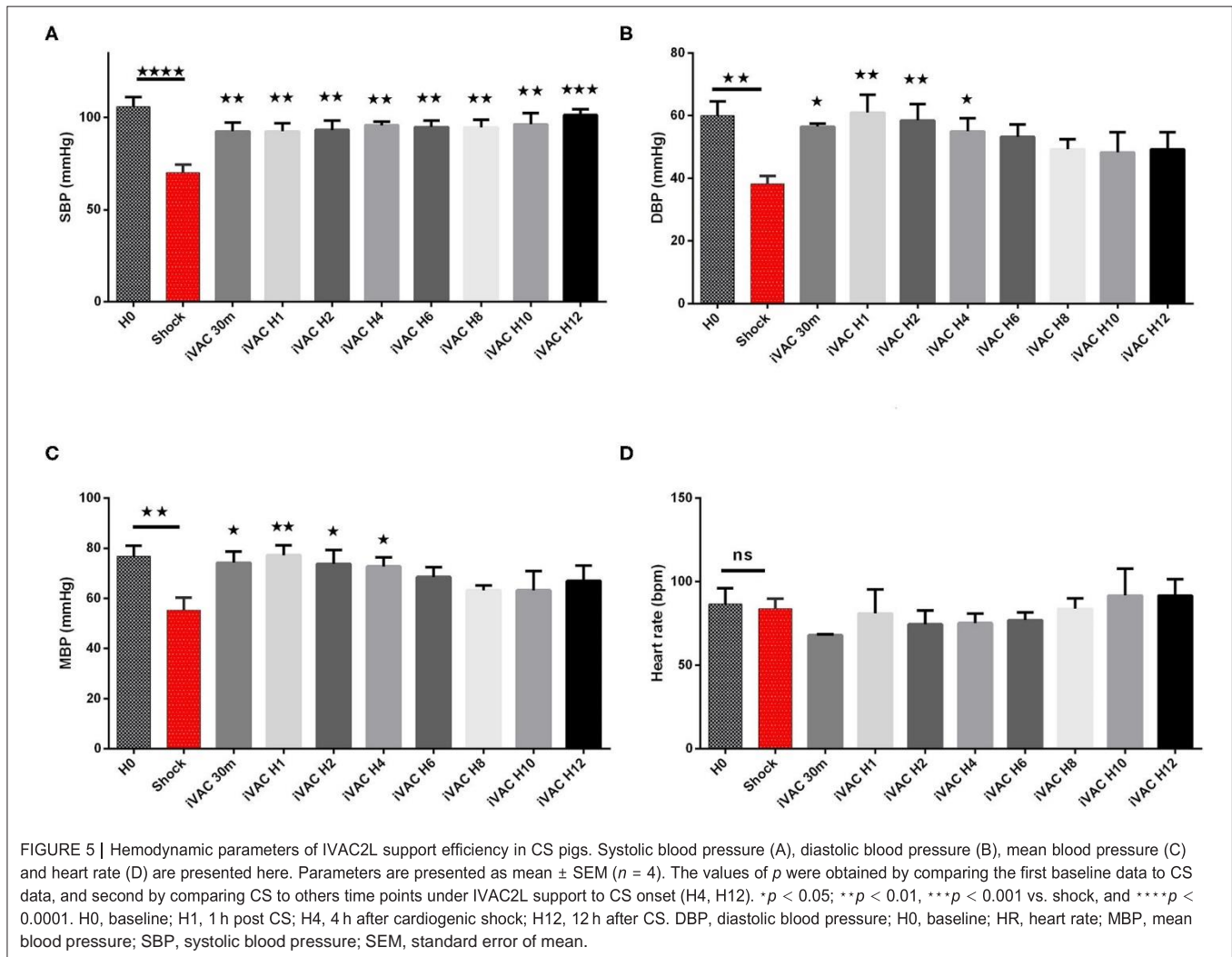
pigs (**Table 1 and Figure 4**). Right ventricle function parameters (tricuspid annular systolic excursion [TAPSE] and S' tricuspid (baseline: 8.5 ± 2.9 vs. shock: 7.5 ± 2.9 cm/s, p = 0.09) were preserved (**Table 1 and Figure 4**) and left ventricular failure was confirmed by an increase in PCWP (**Figure 6**), signifying a classic left mono-ventricular CS associated with MI.

### IVAC2L Associated Hemodynamic Effect in CS Pigs

The IVAC2L start was associated with a significant increase in DBP, MBP, and SBP compared with CS (**Table 1 and Figure 5**). A significant and persistent decrease in PCWP associated with an increase in CO was observed without significant change in PAP or heart rate (**Table 1 and Figure 6**). During IVAC2L support, we observed a significant decrease and normalization of arterial lactate which was maintained at H12 indicating a correction of tissue malperfusion even if SVO<sub>2</sub> did not normalize completely (**Table 1 and Figure 4**).

### Effectiveness of Distal Reperfusion in CS Pigs

The implementation of retrograde reperfusion of the IVAC2L ipsilateral limb was possible in all pigs and was clinically effective for all animals. No difference in distal right inferior limb lactate



between H0 and during support, neither between the right and left limb was found (**Supplementary Figure 5**).

### IVAC2L Associated Complications in CS Pigs

At implantation, premature ventricular beats or non-sustained arrhythmias appeared in 2 (50%) cases which resolved after IVAC2L replacement and anti-arrhythmic drugs. Initial non-significant LDH elevation was observed at H1 and rapidly resolved (**Supplementary Figure 6**). Bleedings were frequent at the IVAC2L implantation femoral site ( $n = 2$ , 50%) and/or intra-thoracic due to pleural or pericardial effusion needing surgical revision ( $n = 3$ , 75%) explaining hemoglobin drop during support (**Table 1** and **Supplementary Figure 7**).

One episode of IVAC2L external ventricle and reperfusion thrombosis has been observed during the prolonged heparin withdrawal at H10 due to severe intra-thoracic bleedings at the operative site. This episode was associated with hemodynamic instability and lower limb ischemia justifying a replacement of the circulatory support and surgical revision.

## DISCUSSION

Using a double approach with a healthy and a CS pig model, we demonstrate the feasibility and effectiveness of a long-term support by IVAC2L. Major points were demonstrated: (a) the occurrence of an ipsilateral lower limb ischemia was systematic and could be prevented or reversed by an arterial reperfusion created from the Solopath<sup>®</sup> system; (b) the IVAC2L increased blood pressure (MBP and DBP) and decreased PCWP in healthy pigs; (c) the IVAC2L increased blood pressure (SBP, MBP, and DBP), decreased PCWP and increased CO in CS pigs; and (d) IVAC2L support was associated with the hemolysis and bleeding which will require special attention when using prolonged support in humans.

To date, no animal or human data support the long-term use of IVAC2L circulatory support. Although the device has obtained a CE approval for short-term support during high-risk PCI in 2015, published experience with IVAC2L application in humans is scarce and concern <50 patients in few expert centers for high-risk PCI (14, 15). Only one case report addresses its place in

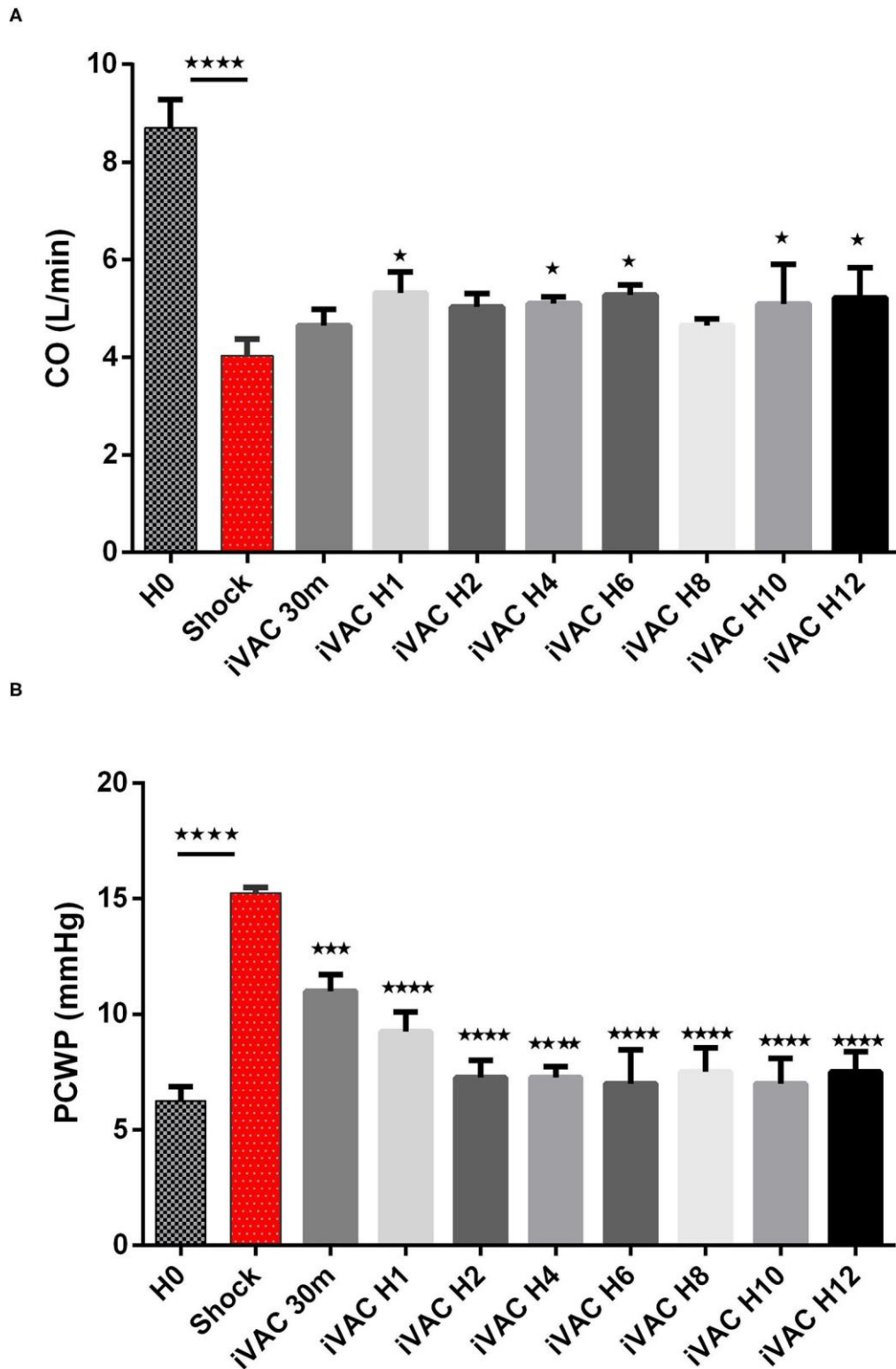


FIGURE 6 | Evolution of cardiac output (A) and PCWP (B) in CS pigs before and after IVAC2L support. Parameters are presented as mean  $\pm$  SEM ( $n = 4$ ). The values of  $p$  were obtained by comparing the first baseline data to CS data, and second by comparing CS to others time points under IVAC2L support to CS onset (H4, H12). \*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.001$  vs. shock, and \*\*\*\*  $p < 0.0001$ . CO, cardiac output; H0, baseline; H1, 1 post CS; H4, 4 h after CS; H12, 12 h after CS; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; SEM, standard error.



the left ventricle unloading under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support (18) and no published data describe its use in CS case. Therefore, there is a need for preclinical data before long-term use in humans, especially in case of CS situation.

To our knowledge, we conducted the first study on long-term support with IVAC2L circulatory device and confirmed the feasibility of IVAC2L implantation under fluoroscopic and transthoracic echocardiography guidance. As expected, and previously described, IVAC2L insertion was associated with premature ventricular beats and non-sustained ventricular arrhythmias in 1 on 2 cases justifying the premedication with anti-arrhythmic drugs (amiodarone and/or lidocaine) even in humans. In 1 case, the implantation was not effective due to device length limitation, as previously described in the first published human cases. A total length of 105 cm could be limiting in a case of vascular tortuosities or in tall subject and may be anticipated by the preprocedural multi-slice CT as suggested by some authors (14).

As expected, we confirmed the occurrence of an early ipsilateral lower limb ischemia secondary to the implantation of the IVAC2L through a Solopath<sup>®</sup> system in all pigs. Surprisingly, this predictable complication was not previously described in the rare published data (13–15). Although arteries of pigs and humans share the same wall structure, they differ by their size and this could explain that ischemia appeared early within few minutes in all our pigs whatever their hemodynamic situations (healthy or CS pigs). In addition, our longer median support time (34 and 12 h in healthy and CS pigs, respectively) differed with previous shorter support in high-risk PCI (between 67 and 122 min) (14, 15). This early and severe lower limb ischemia justified a lower limb reperfusion creation. After hemodynamic *ex-vivo* tests (data not shown), we chose to create it through

the Solopath<sup>®</sup> system and demonstrated here its feasibility and

also its safety. Short- and long-term clinical but also biological monitoring proved its efficiency until 48 h in healthy pigs (lactate normalization and TcPO<sub>2</sub> progressive increase) and 12 h in CS pigs (right inferior leg lactate stability under support) indicating its possible use for long-term support in humans.

As shown previously, the hemodynamic effects in the absence of hemodynamic instability (healthy pigs) were less pronounced than in CS situation, although IVAC2L improved the PCWP, DBP, and MBP significantly (14, 15). We could assume that left ventricular unloading and CO generated by the counterpulsation created by IVAC2L, may be more pronounced in case of increased left ventricular pressure and low CO as demonstrated by higher significant effect in CS pigs (SBP, MBP, DBP, and CO). Moreover, the drop in PCWP in healthy pigs without associated change in CO, seems to show that IVAC2L takes over from the heart to provide part of the total flow. Some authors found a delay between IVAC2L start and hemodynamic effect that we do not observe here, but they reported invasive measures during the first minutes of support while our first evaluation was at 30 min. We found a trend toward a decrease effect on hemodynamics (DBP, MDP, and SBP) with time in healthy and CS pigs without changes on CO or PCWP. This may be secondary to vasoplegia and/or hypovolemia associated with the systemic inflammatory response

syndrome and/or bleedings secondary to the IVAC2L itself but also to our pig model especially in CS situation (large sternotomy with intrathoracic inflammation and bleedings). Interestingly the beneficial hemodynamic effects that we observed translated into biological effects (systemic lactate normalization and trend to SVO<sub>2</sub> correction), reflecting a correction of the organ failure induced by the initial shock. Finally, we did not demonstrate any change in the PAP, confirming the place of IVAC2L for left mono-ventricular failure and its support.

Bleedings were frequent secondary to the large vascular access needed, but above all to our CS model necessitating a large surgical approach (sternotomy, pericardiectomy, and ligation of the coronary vessels). Some severe intra-thoracic bleedings needing surgical revision and vascular filling explain the drop in hemoglobin in the CS group. So, anticoagulation explained, at least partly, the hemorrhagic complications but as demonstrated by thrombotic complication (thrombosis of the external ventricle and/or tube of the IVAC2L), curative anticoagulation is mandatory during support. There was no damage to cardiac structures (aortic or mitral valve, left ventricle, and pericardium) as assessed by the macroscopic analysis of the heart after explantation at the end of the procedure. As anticipated, LDH increased under support, especially early after implantation and in healthy pigs. This difference between healthy and CS pigs, may be explained by a time correlation with possible progressive increase under support (partial micro-thrombosis of the system, inflammation, and cumulative effects) but also by a probable higher turbulence and flow conflicts between the pump and the native heart in healthy pigs.

## Study Limitations

A first limitation is the apparent small sample size of our study, but in the present study, each pig serves as its own witness

in the healthy group, and significant differences were observed

in terms of limb ischemia—reperfusion, but also in terms of hemodynamic. Our low number of CS pigs does not allow a definitive conclusion but generates hypotheses justifying the pursuit of research on the IVAC2L support. Second, the initial period of 48 h of support was not achieved for all healthy pigs, but it is the first description of prolonged general anesthesia in pigs (maximum 54 h in our study) and the first IVAC2L support >2 h to our knowledge (median support of 34 and 12 h in healthy and CS pigs, respectively). Third, contrary to the previous publication of MCS in CS situation, we did not use the pressure volume loop to define CS and approach hemodynamic effects of our MCS (19, 20), but we use TTE and Swan Ganz catheter monitoring as it is used in clinical practice. Fourth, we used surgical ligation of the LAD artery to create our ischemic CS model. Our invasive open chest model was associated with bleeding and a systemic inflammatory response syndrome that may explain the relative instability of our hemodynamic results over time. Recently, a model of total percutaneous ischemic CS has been described based on an intracoronary ethanol injection titration under the fluoroscopic guidance (20, 21). It is possible that this model initially made it possible to visualize a more stable hemodynamic effect over time, by limiting the hypovolemia and vasoplegia secondary to bleeding. Finally, we did not compare

IVAC2L with others available device as IABP, Impella pump (Abiomed, MA, USA) or veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (22, 23) but only studied long-term support with IVAC2L in two clinical situations (stable and unstable hemodynamic). Future research addressing these comparisons will be needed.

## CONCLUSION

Long-term support by IVAC2L system is feasible and associated with significant blood pressure and CO increase, more pronounced in the case of hemodynamic instability in a large animal model. These large animal data open the door to the study of IVAC2L in ischemic CS in humans, keeping in mind the need for systematic reperfusion of the lower limb and the associated risk of bleeding.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

The animal study was reviewed and approved by National INSERM French Ethics Committee for animale experimentation (CE201609131807621V8).

## REFERENCES

- Chioncel O, Parisis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* (2020) 22:1315–41. doi: 10.1002/ehfj.1922
- Aissaoui N, Puymirat E, Delmas C, Ortuno S, Durand E, Bataille V, et al. Trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* (2020) 22:664–72. doi: 10.1002/ehfj.1750
- Delmas C, Puymirat E, Leurent G, Elbaz M, Manzo-Silberman S, Bonello L, et al. Design and preliminary results of FRENSHOCK 2016: a prospective nationwide multicentre registry on cardiogenic shock. *Arch Cardiovasc Dis.* (2019) 112:343–53. doi: 10.1016/j.acvd.2019.02.001
- Thiele H, Allam B, Chatellier G, Schuler G, Lafont A. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? *Eur Heart J.* (2010) 31:1828–35. doi: 10.1093/eurheartj/ehq220
- Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J.* (2015) 36:1223–30. doi: 10.1093/eurheartj/ehv051
- Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med.* (2018) 44:760–73. doi: 10.1007/s00134-018-5214-9
- Chieffo A, Dudek D, Hassager C, Combes A, Gramegna M, Halvorsen S et al. Joint EAPCI/ACVC expert consensus document on percutaneous ventricular assist devices. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* (2021) 10:570–83. doi: 10.1093/ehjacc/zuab015
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J et al. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61783-3

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

CD, OL, FL, BM, and JM-P contributed to the conception and design of the study. CD, OL, and JM-P contributed to the interpretation of the results. CD, JP, GJ, RA, SB, HC, GB, BM, OL, and PV carried out the animal experiments. CD, GJ, HC, GB, PV, and JM-P contributed to sample preparation. CD, GJ, RA, SB, HC, GB, and PV collected the data. CD and RA organized the database. CD performed the statistical analysis and wrote the first draft of the manuscript. All authors provided critical feedback and helped shape the research, analysis, and manuscript. All authors read and approved the submitted version.

## FUNDING

This study was funded by the Terumo Europe NV (3001 Leuven, Belgium).

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank the CREFRE (UMS-006 INSERM) Team and particularly Xavier Sudre for his technical assistance.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.809143/full#supplementary-material>

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* (2021) 42:3599–26. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American heart association. *Circulation.* (2017) 136:e232–68. doi: 10.1161/CIR.0000000000000525
- 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) 111:601–12. doi: 10.1016/j.acvd.2018.03.008
- Henry TD, Tomey MI, Tamis-Holland JE, Thiele H, Rao SV, Menon V, et al. American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Invasive management of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* (2021) 143:e815–29. doi: 10.1161/CIR.0000000000000959
- Van Mieghem NM, Daemen J, Lenzen MJ, Zandstra R, Malkin O, van Geuns RJM. The PulseCath iVAC 2L left ventricular assist device: conversion to a percutaneous transfemoral approach. *EuroIntervention.* (2015) 11:835–9. doi: 10.4244/EIJV11I7A168
- den Uil CA, Daemen J, Lenzen MJ, Maugest AM, Joziassse L, van Geuns RJ, et al. Pulsatile iVAC 2L circulatory support in high-risk

- percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. (2017) 12:1689–96. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00371
15. Samol A, Schmidt S, Zeyse M, Wiemer M, Luani B. High-risk PCI under support of a pulsatile left ventricular assist device - First German experience with the IVAC2L system. *Int J Cardiol*. (2019) 297:30–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.10.020
  16. Samol A, Schmidt S, Zeyse M, Dürrwald S, Wiemer M. First high-risk percutaneous coronary intervention under use of the IVAC2L system in Germany. *Future Cardiol*. (2017) 13:117–23. doi: 10.2217/fca-2016-0064
  17. Beurton A, Ducrocq N, Auchet T, Joineau-Groubatch F, Falanga A, Kimmoun A, et al. Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock. *Shock*. (2016) 46:214–8. doi: 10.1097/SHK.0000000000000579
  18. Tschöpe C, Alogna A, Faragli A, Klingel K, Schmidt G, Heilmann TW, et al. Case Report First-in-Man Method Description: Left Ventricular Unloading With IVAC2L During Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: From Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation to ECMELLA to EC-iVAC®. *Front Cardiovasc Med*. (2020) 7:563448. doi: 10.3389/fcvm.2020.563448
  19. Nix C, Ishikawa K, Meyns B, Yasuda S, Adriaenssens T, Barth S, et al. Comparison of Hemodynamic Support by Impella vs. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: a porcine model of acute myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. (2020) 7:99. doi: 10.3389/fcvm.2020.00099
  20. Rienzo M, Imbault J, El Boustani Y, Beurton A, Carlos Sampedrano C, et al. A total closed chest sheep model of cardiogenic shock by percutaneous intracoronary ethanol injection. *Sci Rep*. (2020) 10:12417. doi: 10.1038/s41598-020-68571-5
  21. Heinsar S, Jung JS, Colombo SM, Rozencajg S, Wildi K, Sato K, et al. An innovative ovine model of severe cardiopulmonary failure supported by venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *JFSci Rep*. (2021) 11:20458. doi: 10.1038/s41598-021-00087-y
  22. Møller-Helgestad OK, Hyldebrandt JA, Banke A, Rud CS, Udesen NLJ, Linde L, et al. Impella CP or VA-ECMO in profound cardiogenic shock: left ventricular unloading and organ perfusion in a large animal model. *EuroIntervention*. (2019) 14:e1585–92. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00684
  23. Manzo-Silberman S, Nix C, Goetzenich A, Demondion P, Kang C, Bonneau M, et al. Severe myocardial dysfunction after non-ischemic cardiac arrest: effectiveness of percutaneous assist devices. *J Clin Med*. (2021) 10:3623. doi: 10.3390/jcm10163623

**Conflict of Interest:** CD received a grant from the Terumo to perform experiments.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Delmas, Porterie, Jourdan, Lezoualc'h, Arnaud, Brun, Cavalerie, Blanc, Marcheix, Lairez, Verwaerde and Mialet-Perez. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## Supplementary Material

### 1 Supplementary Data

#### Supplementary methods

##### Ethics

Experiments were conducted in our certified laboratory (INSERM UMS-006 CREFRE Ranguel, agreement number C31 555 07).

All experiments were reviewed and approved by the national INSERM French Ethics Committee for animal experimentation (CE201609131807621V8). The procedure for the care and sacrifice of study animals was in accordance with the European Community Standards on the Care and Use of Laboratory Animals.

##### Anaesthetic protocol

Pigs were pre-medicated by intramuscular injection of ketamine (0.3 to 0.5 mg/kg), azapirone (0.01–0.02 µg/kg) and midazolam (0.5–0.75 mg/kg). Anaesthesia was induced by propofol (0.5–1.5 mg/kg) and myorelaxation was achieved by cisatracurium besilate (0.025–0.04 mg/kg) intravenous injection on a peripheral ear lobe vein.

Pigs were ventilated after oro-tracheal intubation (tube size 8.5 to 10 as needed) under assisted volume-controlled mode (Evita XL Drager, Drager, Luebeck, Germany) with the following parameters: tidal volume 8 mL/kg, PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O, initial FiO<sub>2</sub> 100% then adjusted to a saturation of 94–96%. Insufflation rate was adapted for PaCO<sub>2</sub> between 35 and 45 mmHg or EtCO<sub>2</sub> (NICO, Dixtal Biomedica Ind. Com, Sao Paulo, Brazil) between 30 and 40 mmHg.

Anaesthesia was maintained by midazolam (0.5–0.75 mg/kg/h), sufentanil (0.2–0.5 µg/kg/min) and propofol (2–4 mg/kg/h) infusion associated with continue myorelaxation by cisatracurium besilate (0.2–0.5 mg/kg/h).

An initial vascular filling by NaCl 9% isotonic 500 mL was given after induction and continuous infusion was maintained (1–3 mL/kg/h). Additional filling tests and use of vasopressors (norepinephrine) were used as necessary to maintain mean blood pressure (MBP) between 65 and 80 mmHg.

Antiarrhythmic preparation was made by amiodarone 300 mg over 30 minutes before the procedure and lidocaine 1 mg/kg during experiments in order to prevent the risk of ventricular arrhythmias.

##### iVAC2L insertion and management

The right common femoral artery (FA) was exposed through a 10-cm oblique incision in the groin crease and was circumferentially controlled with a vessel loop. A purse string suture (5-0 Prolene) was placed on each of two puncture sites. Heparin was administered aiming for an activated clotting time over 250 seconds. Firstly, an anterograde puncture of the FA allowed the insertion of a 7 Fr Super Arrow-Flex™ sheath (Teleflex, Wayne, PA). Secondly, a retrograde puncture was performed above the previous site; a 6 Fr arterial sheath was inserted then exchanged on a stiff 0.035" guidewire for an 19 Fr SoloPath™ balloon expandable transfemoral system (Terumo Corp., Tokyo, Japan). Finally, Super Arrow-Flex™ sheath was connected to the Solopath sheath, in order to perfuse the right inferior

limb. The purse string sutures were knotted on the sheaths to safely secure it.

The subsequent steps were performed as previously described (13,17). A 6 Fr pigtail catheter was used for the retrograde crossing of the aortic valve and a pre-shaped 0.035” stiff guidewire (Amplatz Super Stiff™ Guidewire; Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) was positioned in the apex of the left ventricle under fluoroscopy and / or echocardiography. The bi-directional flow catheter was de-aired and advanced over the 0.035” stiff guidewire until the inlet tip has entered the left ventricle. Stiff guidewire and dilator were carefully removed, leaving the tip of the catheter in the LV apex. As the dilator was removed from the catheter, blood was bleeding back thanks to blood pressure and de-aired the system. The catheter was then temporarily squeezed with a surgical clamp. The chamber of the membrane pump was filled with heparinised saline and a wet-to-wet connection was made between the filled pump and the catheter. After confirmation of an air-free connection, the clamp was relieved. The extra-corporeal membrane pump was also connected to the IABP console (Arrow ACAT 2 Wave) which was then activated and synchronized to the animal thanks to EKG and invasive blood pressure monitoring, thus generating pulsatile flow.

In case of premature ventricular beats, intravenous injection of amiodarone (150-300 mg bolus) for each episode was made. In case of sustained ventricular disorders, injection of lidocaine (0.5-1mg/kg) was associated.

Groin incision was closed in anatomic layers and the catheter was firmly attached to the skin of the limb.

An initial intravenous bolus of UFH (30 UI/kg) was made at reperfusion insertion time and anticoagulation target (activated clotting time between 200 and 250s) was then maintained by intravenous infusion of UFH (2500 to 6000 UI/h).

### Monitoring

Non-invasive monitoring of heart rate, blood oxygen saturation, and EKG was continuously performed (Spacelabs® datascoper). Invasive systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean blood pressure were monitored by an arterial catheter in the left carotid (4Fr – 8mm). A Swan-Ganz catheter was echo-guided inserted on a 8Fr catheter in the right internal jugular vein to monitor pulmonary artery pressure (sPAP (systolic pulmonary artery pressure), mPAP (mean pulmonary artery pressure), dPAP (diastolic pulmonary artery pressure), PCWP (pulmonary capillary wedge pressure). CO (cardiac output) was measured using the thermodilution approach (Vigilance II, Edwards®) and obtained after injection of 10mL of cold isotonic saline 9% (<18°C) via the Swan-Ganz catheter.

Lower limb perfusion was clinically assessed (heat, cutaneous coloration time) and a continuously transcutaneous pressure in oxygen (T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub>) monitoring was also used (TCM 400-2, Radiometer SAS®, France) during experiments (48 hours in healthy pigs).

Respiratory (arterial and venous blood gaz) and renal (creatinine, kaliemia, natremia, chloremia) functions, systemic and distal limb perfusion (lactate), hemostase (TQ, aPTT) were iteratively monitored by relocated biology monitor (EPOC, CoagPoc, EDGE®). Others biological sample were frozen to realized specific post hoc analysis (LDH and troponin).

## 2 Supplementary Figures and Tables

### 2.1 Supplementary Tables

**Supplementary table 1: Comparative analysis of invasive and non-invasive hemodynamic parameters between IVAC2L On vs Off in healthy pigs, presented as mean values of all the time points.**

Time	IVAC2L On			IVAC2L Off			p value
	Mean	SEM	Number of times points	Mean	SEM	Number of times points	
<b>SBP (mmHg)</b>	107.3	2.0	10	107.4	2.3	10	0.994
<b>DBP (mmHg)</b>	73.1	1.0	9	68.5	1.0	9	<b>0.006</b>
<b>MBP (mmHg)</b>	89.3	1.2	10	85.2	1.7	10	0.063
<b>HR (bpm)</b>	76	2	10	77	2	10	0.467
<b>sPAP (mmHg)</b>	23.7	0.6	10	24.1	0.7	10	0.685
<b>dPAP (mmHg)</b>	10.7	0.6	10	10.5	0.4	10	0.743
<b>mPAP (mmHg)</b>	16.4	0.6	10	16.4	0.5	10	> 0.999
<b>PCWP (mmHg)</b>	11.6	0.3	10	12.8	0.3	10	<b>0.018</b>
<b>CO (l/min)</b>	5.39	0.28	9	5.2	0.3	9	0.624

Unpaired t-test was used to compare each data IVAC2L On vs Off at each point.

CO, cardiac output; DBP, diastolic blood pressure; dPAP, diastolic pulmonary artery pressure; HR, heart rate; MBP, mean blood pressure; mPAP, mean pulmonary artery pressure; SBP, systolic blood pressure; SEM, standard error of mean; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; sPAP, systolic pulmonary artery pressure

**Supplementary table 2: Comparative analysis of right and left inferior legs transcutaneous oxygen pressure before and after iVAC2L implantation in healthy pigs**

	RIL TcPO2			LIL TcPO2			p value
	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	
<b>T0</b>	225.7	64.1	6	191.7	63.9	6	0.72
<b>Off + 10min</b>	26.7	8.6	6	165.7	53.6	6	<b>0.03</b>
<b>Off + 30min</b>	4.8	2.8	6	128.7	42.4	6	<b>0.02</b>
<b>Off + H1</b>	2.3	0.6	6	116.7	29.9	6	<b>0.00</b>
<b>H1 On</b>	14.3	5.6	6	95.7	24.1	6	<b>0.01</b>
<b>H2 On</b>	17.8	5.0	6	89.3	23.7	6	<b>0.01</b>
<b>H4 On</b>	19.6	10.9	5	79.4	18.6	5	<b>0.02</b>
<b>H8 On</b>	42.0	20.3	5	82.2	8.3	5	0.10
<b>H12 On</b>	37.0	12.9	5	74.0	3.7	4	<b>0.04</b>
<b>H24 On</b>	56.5	27.7	4	116.5	14.0	4	0.10
<b>H36 On</b>	34.8	7.7	4	71.0	9.1	3	<b>0.03</b>
<b>H 48 On</b>	73.3	36.9	3	91.0	26.5	3	0.72

All TcPO2 values were in mmHg. Paired t-test was used to compare RIL and LIL TcPO2 at each point. T0, basal measure after sedation; H2 On, 2 hour post iVAC2L start; H4 On, 4 hours post iVAC2L start; H8 On, 8 hours post iVAC2L start; H12 On, 12 hours post iVAC2L start; H24 On, 24 hours post iVAC2L start; H36 On, 36 post iVAC2L start; H48 On, 48 post iVAC2L start; Off, Solopath inserted but reperfusion Off; LIL, left inferior leg; n, number of pigs; RIL, right inferior leg; TcPO2, transcutaneous oxygen pressure

**Supplementary table 3: Comparative analysis of systemic, right and left inferior legs lactate evolution before and after iVAC2L implantation in healthy pigs**

Time	RIL lactate (mmol/l)			LIL lactate (mmol/l)			Systemic lactate (mmol/l)			p value (RIL vs LIL)	p value (RIL vs Systemic)	p value (LIL vs Systemic)
	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	-	-	-
<b>T0</b>	-	-	-	-	-	-	0.88	0.36	6	-	-	-
<b>Off + 10min</b>	6.64	1.13	5	-	-	-	1.78	0.49	5	-	<b>&lt;0.01</b>	
<b>Off + H1</b>	8.37	0.82	6	1.93	0.33	6	1.68	0.32	6	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>&lt; 0.01</b>	0.59
<b>H2 On</b>												
<b>H2 On</b>	4.73	1.07	6	2.33	0.68	5	1.61	0.47	5	<b>0.10</b>	<b>0.03</b>	0.41
<b>H4 On</b>	3.17	0.48	3	2.40	1.10	2	0.60	0.35	3	<b>0.51</b>	<b>0.01</b>	0.15
<b>H8 On</b>	1.55	0.23	3	0.78	0.23	2	0.23	0.23	3	<b>0.10</b>	<b>0.02</b>	0.21
<b>H12 On</b>	1.68	0.15	4	1.03	0.23	3	0.48	0.10	4	<b>0.06</b>	<b>&lt; 0.01</b>	<b>0.06</b>
<b>H24 On</b>	1.43	0.87	2	1.67	0.19	3	0.40	0.05	4	<b>0.75</b>	0.13	<b>&lt; 0.01</b>
<b>H36 On</b>	3.08	0.38	4	1.10	0.56	3	0.19	0.11	4	<b>0.03</b>	<b>&lt; 0.01</b>	0.12
<b>H 48 On</b>	3.40	1.11	3	1.87	0.57	3	0.39	0.09	3	<b>0.29</b>	<b>0.05</b>	0.06

Paired t-test was used to compare RIL and LIL, RIL to systemic and LIL to systemic lactate respectively at each point.

T0, basal measure after sedation; H2 On, 2 hour post iVAC2L start; H4 On, 4 hours post iVAC2L start; H8 On, 8 hours post iVAC2L start; H1 On2, 12 hours post iVAC2L start; H24 On, 24 hours post iVAC2L start; H36 On, 36 hours post iVAC2L start; H48 On, 48 hours post iVAC2L start; Off, Solopath inserted but reperfusion Off; LIL, left inferior leg; n, number of pigs; RIL, right inferior leg



**Supplemental table 4: LDH evolution under iVAC2L support in healthy pigs**

Time	LDH (mIU/mL)			p-value (vs H0)
	Mean	SEM	n	
<b>H0</b>	6.357	1.032	5	-
<b>H12</b>	6.920	1.318	3	0.749
<b>H24</b>	11.629	1.265	4	<b>0.014</b>
<b>H36</b>	13.443	4.097	3	0.075
<b>H48</b>	13.893	2.954	3	<b>0.018</b>

Paired t-test was used to compare each point to H0.

T0, baseline measure after sedation; H12 On, 12 hours post iVAC2L start; H24 On, 24 hours post iVAC2L start; H36 On, 36 post iVAC2L start; H48 On, 48 post iVAC2L start

**Supplementary table 5: Comparative analysis of systemic, right inferior leg and left inferior leg lactate before and during cardiogenic shock under iVAC2L support**

Time	Systemic lactate (mmol/l)			LIL lactate (mmol/l)			RIL lactate (mmol/l)			p-value (RIL vs LIL)	p-value (Systemic vs RIL)	p-value (Systemic vs LIL)
	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n			
<b>T0</b>	1.58	0.27	4	2.05	0.38	4	2.03	0.25	4	0.958	0.271	0.353
<b>Shock</b>	3.90	0.46	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>H1</b>	0.83	0.28	4	2.05	0.44	4	2.58	0.65	4	0.529	<b>0.048</b>	0.057
<b>H4</b>	2.00	0.41	4	1.60	0.21	4	2.18	0.61	4	0.408	0.820	0.418
<b>H6</b>	0.28	0.28	4									
<b>H8</b>	0.58	0.33	4									
<b>H10</b>	1.15	1.15	4									
<b>H12</b>	0.83	0.83	4	1.65	0.79	4	2.55	0.65	4	0.413	0.152	0.497

Paired t-test was used to compare RIL and LIL, RIL to systemic and LIL to systemic lactate respectively at each point.

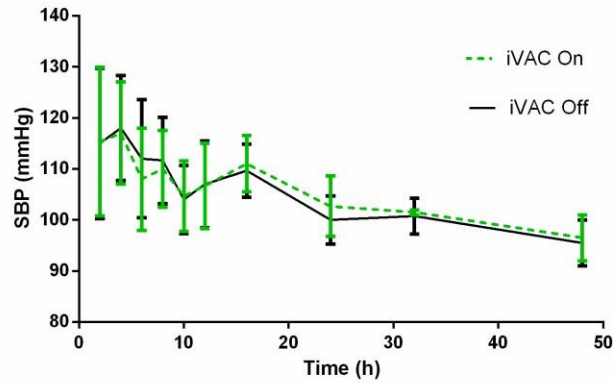
T0, basal measure after sedation; H1, 1 hour post cardiogenic shock; H4, 4 hours after cardiogenic shock; H6, 6 hours post cardiogenic shock; H8, 8 hours after cardiogenic shock; H10, 10 hours post

cardiogenic shock; H12, 12 hours after cardiogenic shock; LIL, left inferior leg; n, number of pigs; RIL, right inferior leg; SEM, standard error of the mean

## 2.2 Figures

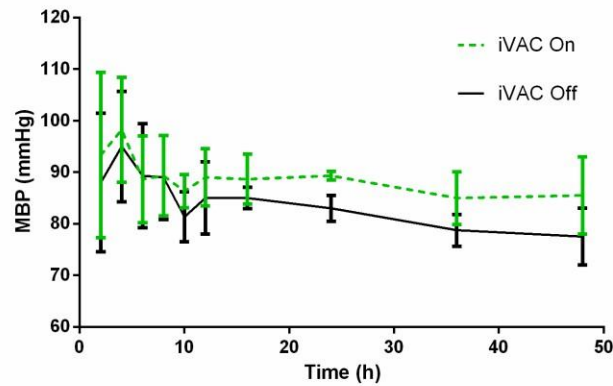
**Supplementary figure 1: Comparative analysis of systolic blood pressure (Figure 1A), mean blood pressure (Figure 1B) and diastolic blood pressure (Figure 1C) evolution during 48h of support with iVAC2L support (On vs Off) in healthy pigs**

**A**



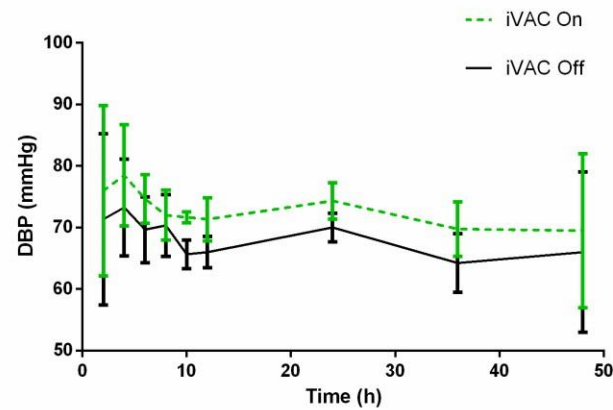
p = 0.995

**B**



p = 0.266

**C**



p = 0.180

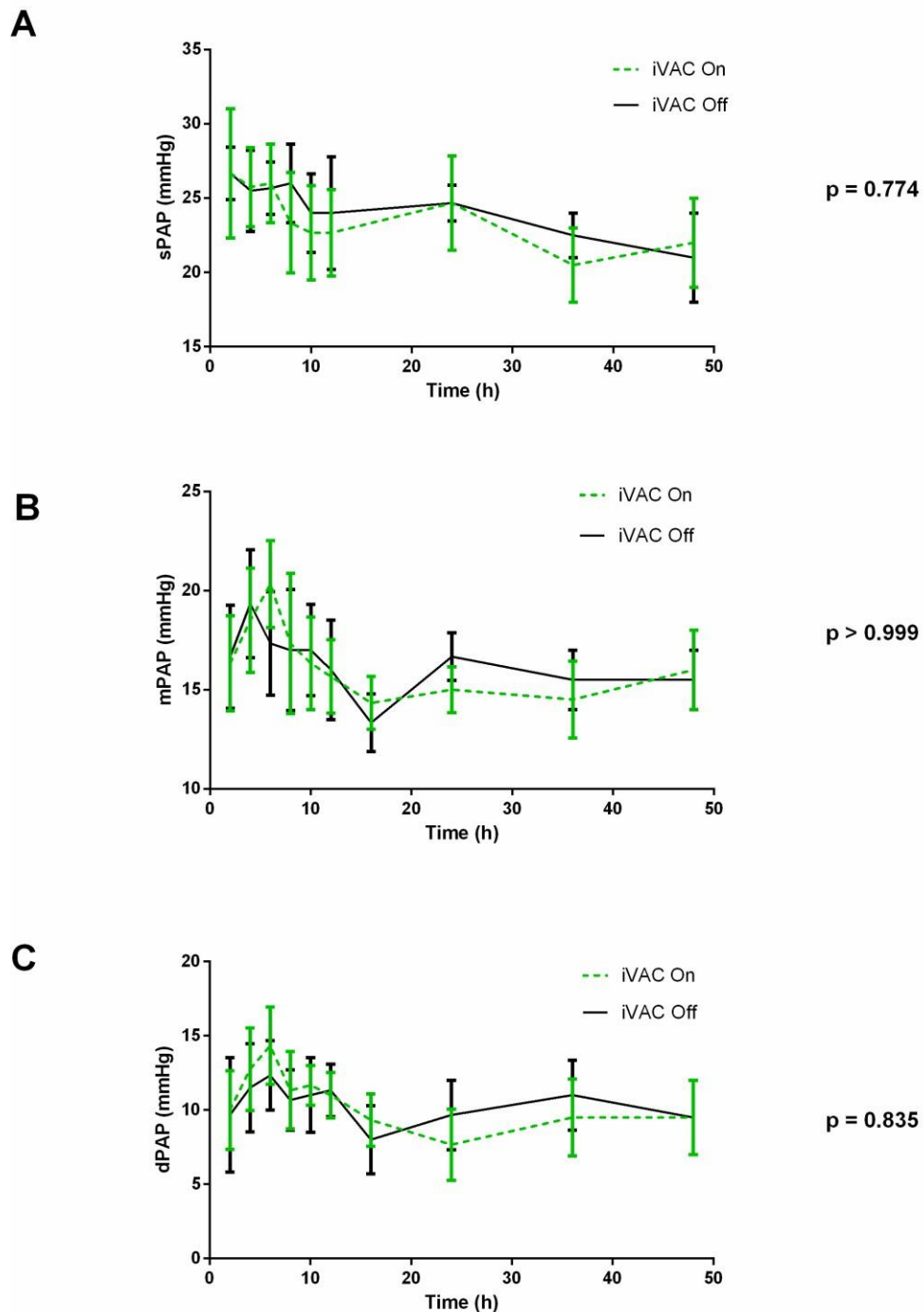
At different times (H0, H2, H4, H6, H8, H10, H12, H16, H24, H36 and H48), the IVAC2L support was deactivated by turning Off the extra-corporal pump during 5 minutes and then reactivated until next time point. Invasive and non-invasive hemodynamic parameters were recorded throughout the procedure and until 48 hours. Parameters are presented at each time points by mean and SEM.

CO, cardiac output; HR, heart rate; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; SEM, standard error of mean

Parameters are presented as mean and SEM.

DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; SBP, systolic blood pressure; SEM, standard of mean

**Supplemental figure 2: Comparative analysis of systolic pulmonary artery pressure (Figure 2A), mean pulmonary artery pressure (Figure 2B) and diastolic pulmonary artery pressure (Figure 2C) evolution during 48h of support with iVAC2L support (On vs Off) in healthy pigs**



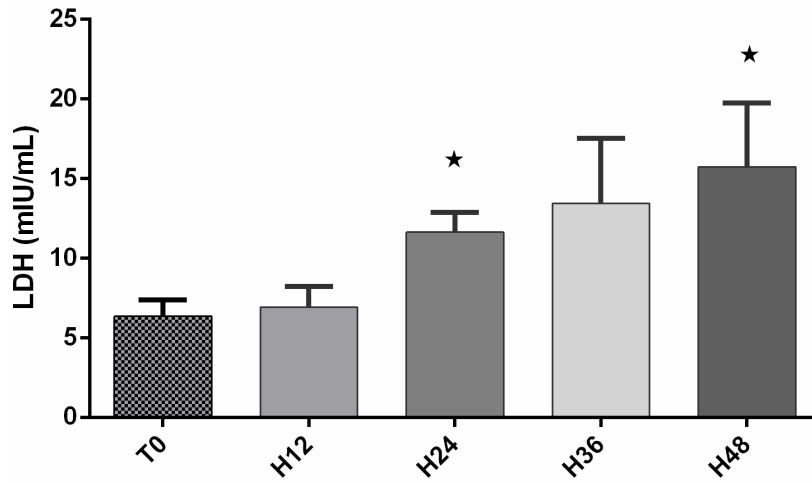
At different times (H0, H2, H4, H6, H8, H10, H12, H16, H24, H36 and H48), the IVAC2L support was deactivated by turning Off the extra-corporal pump during 5 minutes and then reactivated until next time point. Invasive and non-invasive hemodynamic parameters were recorded throughout the procedure and until 48 hours. Parameters are presented at each time points by mean and SEM.

CO, cardiac output; HR, heart rate; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; SEM, standard error of mean

Parameters are presented as mean and SEM.

dPAP, diastolic pulmonary artery pressure; mPAP, mean pulmonary artery pressure; SEM, standard of mean; sPAP, systolic pulmonary artery pressure

**Supplementary figure 3: LDH evolution under iVAC2L support in healthy pigs**

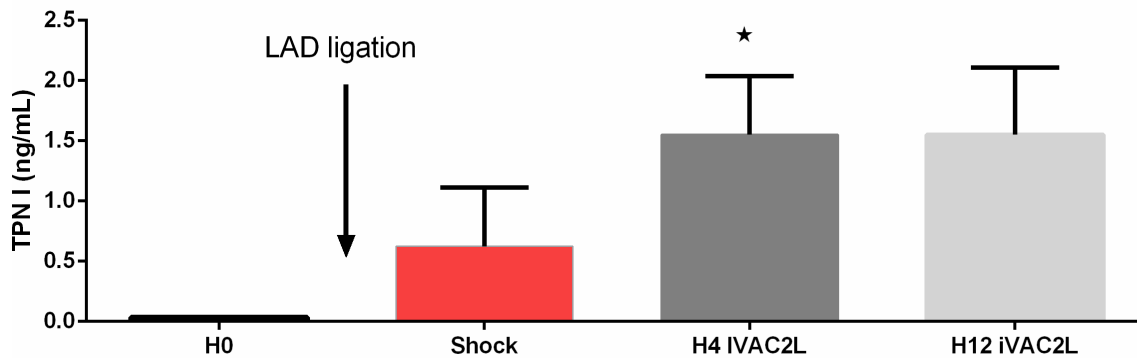


Parameters are presented as mean and SEM. Paired t-test was used to compare each point to H0.

\*  $p < 0.05$  vs T0

T0, baseline measure after sedation; H12 On, 12 hours post iVAC2L start; H24 On, 24 hours post iVAC2L start; H36 On, 36 post iVAC2L start; H48 On, 48 post iVAC2L start; SEM, standard error of the mean

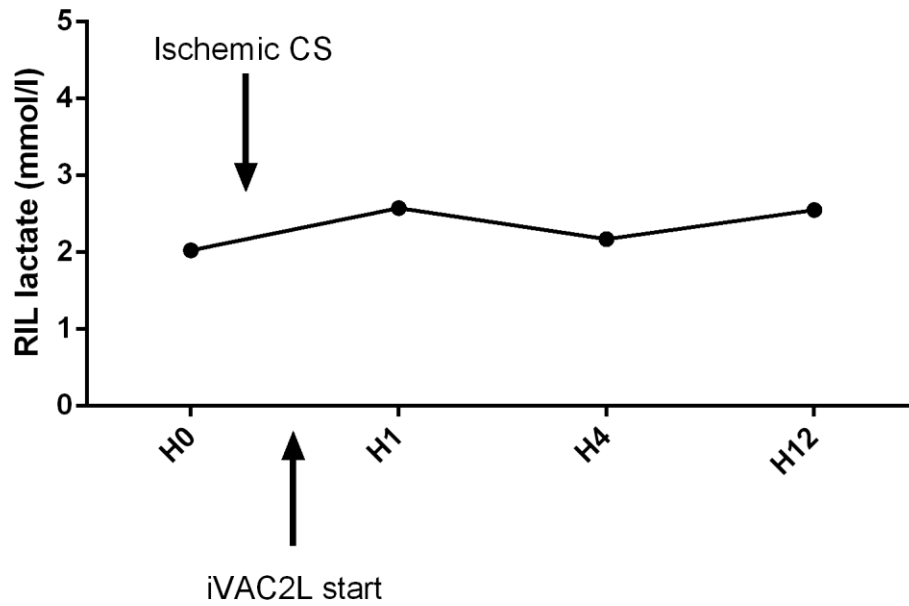
**Supplementary figure 4: Troponin evolution after left anterior descending coronary artery, shock and under iVAC2L support in cardiogenic shock pigs**



Parameters are presented as mean and SEM. Paired t-test was used to compare each point to H0.

\*  $p < 0.05$  vs H0

H0, baseline measure; H4, 4 hours after shock and iVAC2L start; H12, 12 hours after shock and iVAC2L start; LAD, left anterior descending coronary

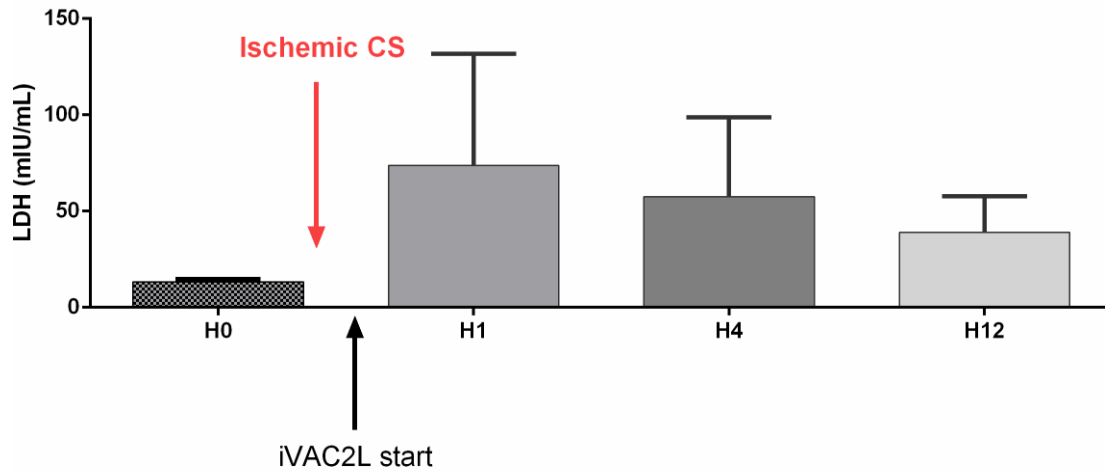
**Supplementary figure 5: Right inferior leg lactate evolution during support in cardiogenic shock pigs**

Parameters are presented as mean. Paired t-test was used to compare each point to H0.

All comparison with H0 were non-significant

H0, baseline measure; H1, 1 hours after shock and iVAC2L start; H4, 4 hours after shock and iVAC2L start; H12, 12 hours after shock and iVAC2L start; RIL, right inferior leg

**Supplementary figure 6: LDH evolution under iVAC2L support in cardiogenic shock pigs**

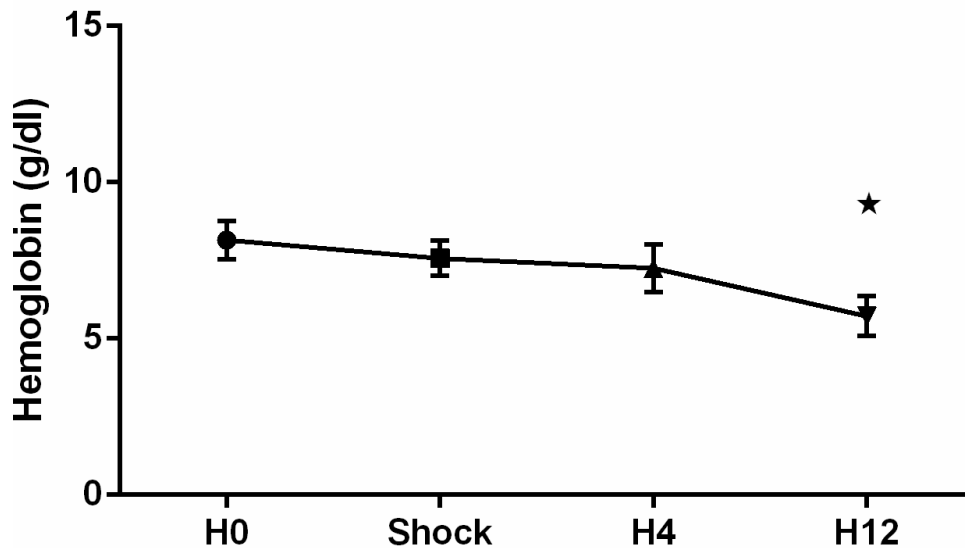


Parameters are presented as mean and SEM. Paired t-test was used to compare each point to H0.

\*  $p < 0.05$  vs H0

H0, baseline measure; H1, 1 hours after shock and iVAC2L start; H4, 4 hours after shock and iVAC2L start; H12, 12 hours after shock and iVAC2L start; SEM, standard error of the mean

**Supplementary figure 7: Hemoglobin evolution during iVAC2L support in cardiogenic shock pigs**



Parameters are presented as mean and SEM. Paired t-test was used to compare each point to H0.

\*  $p < 0.05$  vs H0

H0, baseline measure; H1, 1 hours after shock and iVAC2L start; H4, 4 hours after shock and iVAC2L start; H12, 12 hours after shock and iVAC2L start



# **DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION**

## 1) Discussion des principaux résultats

Au total grâce à une approche mixte associant des expérimentations ex-vivo puis in-vivo chez le porc sain et en choc cardiogénique, nous avons pu mettre en évidence plusieurs points :

(1) La sédation prolongée chez le porc est faisable et nécessite une adaptation du protocole utilisé chez l'humain. Une association benzodiazépine + opiacés + curares +/- kétamine IVSE permet de maintenir une sédation stable pendant 48h chez le cochon sain (maximum réalisé de 72h) et 12h chez un cochon en choc cardiogénique. Ces données font l'objet d'un travail en cours non encore publié.

(2) Le support par IVAC2L® sur désilet Solopath® de 19 Fr entraîne de manière systématique l'apparition d'une ischémie aigue du membre ipsilatéral en quelques minutes malgré le modèle de porc adulte de 80 à 100kg utilisé qui mime l'anatomie d'un homme standard. Une reperfusion du membre inférieur doit donc être systématiquement associée.

(3) La réalisation d'une reperfusion à partir du Solopath® grâce à un désilet de réinjection dans l'artère fémorale superficielle est possible et efficace que ce soit sur le cochon sain (efficacité de 48h démontrée) ou en CC (efficacité de 12h démontrée) mais est potentiellement associée à un risque de saignement local et de thrombose du système de reperfusion justifiant une surveillance rapprochée et une optimisation de l'anticoagulation.

(4) L'implantation de l'IVAC2L® grâce au désilet Solopath® dans un modèle porcin mimant l'anatomie humaine est possible et nécessite l'apport de l'échocardiographie et de la scopie.

(5) Le modèle de choc cardiogénique par ligature de l'IVA à thorax ouvert est efficace mais est associé à des complications à type de saignements intrathoraciques, tamponnade, infection probable et instabilité rythmique justifiant probablement une approche différente endovasculaire.

(6) L'IVAC2L® est une assistance cardio-circulatoire qui entraîne une baisse des PCP associée à une augmentation modeste de la PAD et de la PAM sans modification du DC, de la fréquence cardiaque ou de la PAS dans un modèle de cochon sain. Elle semble ainsi se substituer à une partie du DC préalablement assuré par le cœur sain.

(7) L'IVAC2L® est une assistance cardio-circulatoire dont les effets en cas de CC ischémique semblent plus marqués avec une décharge VG semblant efficace (baisse des PCP de 7mmHg en moyenne soit 49%), une augmentation de la PA (augmentation de la PAM de 12 mmHg en moyenne soit de 21%) et du DC (+1 à 1.2l/min en moyenne soit de 30%) en situation de CC.

(8) L'IVAC2L® n'entraîne pas de modification des pressions artérielles pulmonaires.

(9) L'implantation et le fonctionnement de l'assistance circulatoire par IVAC2L<sup>®</sup> sont associés à un risque de saignement local (15-20%), d'hémolyse intra-vasculaire, de thrombose du système et de troubles du rythme ventriculaires (50%) justifiant une optimisation de l'anticoagulation, une sécurisation de l'abord artériel et une prémédication par anti-arythmiques.

Ainsi les avantages de l'assistance cardio-circulatoire sont en lien avec son faible coût par rapport aux assistances disponibles sur le marché (4000 contre 14000 euros pour les systèmes Impella<sup>®</sup> ou 2500-4500 euros pour les systèmes ECLS), la disponibilité dans tous les centres de cardiologie interventionnelle de consoles de CPIA utilisable avec le consommable IVAC2L<sup>®</sup> permettant sa diffusion rapide dans les centres secondaires et une implantation percutanée en salle de cathétérisme par tout cardiologue interventionnel formé en quelques minutes. Ses inconvénients sont un support hémodynamique modeste, un abord de gros calibre (19Fr) et des complications fréquentes (saignements, troubles du rythme ventriculaires).

La place de cette assistance en pratique ne pourrait donc se concevoir dans la prise en charge du choc cardiogénique qu'en cas de CC débutant ou dans un centre secondaire afin de permettre le transfert du patient vers un centre expert. Son positionnement en centre expert semble moins adapté car d'autres dispositifs existent avec un rapport bénéfice-risque probablement plus favorable. Dans tous les cas, ces résultats pré-cliniques ne peuvent en aucun cas se substituer à une étude clinique pilote avant d'envisager éventuellement la poursuite de la recherche à plus grande échelle sous forme d'une étude prospective randomisée multicentrique.

Son futur développement doit passer par la réalisation d'une étude pilote interventionnelle simple bras sur un nombre restreint de patients en choc cardiogénique ischémique avec défaillance cardiaque monoventriculaire gauche (n=10 à 20) dans un nombre restreint de centres par des opérateurs entraînés et formés. Les patients devront être bien sélectionnés avant l'implantation de l'assistance afin de limiter le risque de complication tout en optimisant l'efficacité du support :

- Vérification préalable du calibre de l'artère fémorale commune et des artères iliaques afin de limiter le risque d'ischémie de membre ipsilatéral. Ce contrôle pourra se faire par échographie vasculaire et/ou artériographie directement en salle de cathétérisme.
- Limiter l'implantation à des individus de tailles probablement inférieures à 1m80-85 au risque d'une longueur insuffisante du système comme ce fut le cas au cours de nos expérimentations pour 1 cochon ou dans la littérature pour 2 patients.
- Contre-indication à l'implantation en cas de valve aortique mécanique, d'anévrisme de l'aorte abdominale ou thoracique, d'athérosclérose ou de calcifications aortiques marquées ou de contre-indication formelle à une anticoagulation

L'implantation de l'IVAC2L devra être restreinte dans le cadre de cette étude pilote au préchoc (stade B) ou au choc cardiogénique débutant (stade C) du fait de ses effets hémodynamiques modestes après information du patient et obtention de son consentement libre et éclairé.

L'implantation préalable d'une reperfusion du membre inférieur ipsilatéral à la pose de l'IVAC2L devra être systématique afin de prévenir toute ischémie aigue de membre.

L'injection préalable à la montée des guides puis du système IVAC2L d'antiarythmiques de type amiodarone +/- xylocaine devra être systématique afin de prévenir le risque d'arythmies ventriculaires malignes.

L'implantation et le contrôle de la position du système par fluoroscopie et échocardiographie transthoracique devra être systématique en salle de cathétérisme interventionnel.

La surveillance de la voie d'abord (risque de saignement), du membre inférieur (risque d'ischémie) mais également de l'hémolyse clinique et biologique (LDH, Hb libre) devra être régulière et systématique par un personnel paramédical et médical formé.

Les critères de jugements de cette étude pilote devront avant tout être des critères de sécurité :

- les saignements minimes à modérés,
- les saignements majeurs (nécessitant une reprise chirurgicale ou le retrait de l'assistance ou la transfusion de plus de 2 culots globulaires),
- l'hémolyse clinique,
- l'hémolyse entraînant une insuffisance rénale aigue par nécrose tubulaire aigue avec ou sans nécessité de recours à la dialyse,
- la nécessité d'implémenter à un support circulatoire plus important (Impella ou ECMO VA),
- la durée de support inotrope et/ou vasopresseur
- le décès à J30.

Les critères d'efficacité seront des critères secondaires :

- le succès d'implantation du système IVAC2L
- la baisse de la pression capillaire pulmonaire,
- l'augmentation du débit cardiaque,
- la clairance du lactate artériel,
- l'amélioration de la SvO2.
- la mortalité à J30 et à J90.

Une étude randomisée multicentrique prospective contrôlée en ouvert versus traitement conventionnel du CC ne pourra avoir lieu qu'une fois cette phase pilote réalisée avec succès. Cette étude devra alors considérer un critère de jugement principal dur à savoir la mortalité à J30 ou J90 et considérer en critères secondaires des critères d'efficacité hémodynamiques ou échocardiographiques, et des critères de sécurité tels qu'évoqués plus haut. Dans tous les cas le développement potentiel de l'IVAC2L comme assistance de recours dans le choc cardiogénique ischémique ne pourra s'envisager chez l'homme qu'après réalisation de l'ensemble de ces étapes.

## 2) Perspectives

Comme nous avons pu le voir au travers de l'état de l'art du choc cardiogénique en 2022 décrit dans la partie initiale de ce manuscrit, les domaines de recherche visant à améliorer le pronostic des patients en CC sont nombreux et concernent :

- la prédiction de son risque de survenue dans des contextes ischémiques et non-ischémiques.
- son diagnostic précoce et multimodal.
- les traitements médicamenteux utilisables à visée étiologique (antiagrégants, anticoagulants, antiinflammatoires ciblant les phénomènes d'ischémie-reperfusion, protection myocardique,...), physiopathologique (inotropes et vasopresseurs passant par des voies différentes afin d'en limiter les effets délétères associés ou encore antiinflammatoires, immunomodulateurs, antibioprophylaxie par exemple pour la prise en charge du SIRS associé) ou additives (anxiolyse et sédation sans action dépressive sur le myocarde).
- les thérapeutiques non-médicamenteuses associées comme l'hypothermie, les techniques de pré et post-conditionnement myocardique ou encore les techniques de relaxation,
- les techniques d'oxygénation et de ventilation mécanique,
- les techniques d'assistances aiguës afin d'envisager des techniques moins agressives associées à moins de complications notamment à type de saignements et thromboses, adaptables pouvant assister le VG et/ou le VD avec ou sans support ventilatoire associé, permettant des durées de support prolongées afin d'optimiser les chances de récupération et compatibles avec une réhabilitation des patients.
- la réadaptation et la réhabilitation précoce

D'un point de vue préclinique ce modèle que nous maîtrisons désormais chez le porc, nous permet d'envisager d'autres approches. Ainsi il est nécessaire de travailler sur l'amélioration des thérapeutiques médicamenteuses et des techniques d'assistance utilisées pour le CC, mais il est tout aussi important d'améliorer l'utilisation des stratégies déjà en cours. Nous avons alors travaillé à l'étude de l'effet du circuit de l'ECMO-VA et notamment de son oxygénateur, sur certains antibiotiques usuels de réanimation (association ceftolozane/tazobactam). Ce travail à la fois ex-vivo sur circuit d'ECMO-VA amorcé au sang humain puis in-vivo chez le porc a fait l'objet d'une publication dans Journal of Translational Medicine (Annexe 8).

A court terme, un certain nombre de projets sont déjà en cours ou devraient débiter dans les prochains mois, touchant à un certain nombre des pistes envisagées plus haut.

Actuellement les inclusions dans le projet « **Low-dose corticosteroid therapy for cardiogenic shock in adults (COCCA)** » (NCT03773822) promu par l'AP-HP dont le Pr Mekontso-Dessap (CHU Mondor) est le PI coordinateur national sont en cours. Nous avons pu inclure 38 patients sur Toulouse à ce jour sur les 380 patients attendus dans l'étude<sup>cccxcix</sup>. Ce projet vise à comparer de manière prospective, multicentrique, randomisée et en double aveugle versus placebo l'adjonction d'une supplémentation d'hydrocortisone (50mg x 4/j IV) et de fludrocortisone (50µg po /j) dans le choc cardiogénique toutes causes confondues lors des 7 premiers jours de pris en charge en soins critiques. Deux groupes de 190 patients sont prévus et le critère primaire de jugement est le nombre de jours sans catécholamines au cours des 7 premiers jours. Les critères secondaires principaux associent la morbidité et la mortalité à J28 et J90 notamment. La fin des inclusions est envisagée pour fin 2022.

L'étude « **Evaluation of the efficacy of early implantation of a percutaneous left ventricular assist device in acute coronary syndrome complicated by cardiogenic shock compared to conventional therapy (ULYSS)** » est promue par l'AP-HM et le Pr Bonello en est le PI coordonateur national. L'étude vise à évaluer en prospectif, multicentrique, randomisé et en ouvert l'effet de la mise en place précoce d'une assistance monoventriculaire gauche percutanée (Impella CP®) en sus du traitement conventionnel dans le CC ischémique. Cette étude a été retenue par le Programme Hospitalier Recherche Clinique (PHRC) en 2020 et son démarrage a été repoussé à cause de la pandémie Covid19 et de différents avec l'industriel mais devrait démarrer prochainement. La signature des conventions a démarré depuis le 15 mars 2022.

L'étude « **Effect of Early Use of Levosimendan Versus Placebo on Top of a Conventional Strategy of Inotrope Use on a Combined Morbidity-mortality Endpoint in Patients With Cardiogenic Shock (LEVOHEARTSHOCK)** » est promue par le CHU de Nancy (NCT04020263) et le Pr Levy en est le PI coordonateur national. C'est une étude multicentrique prospective randomisée en double aveugle visant à évaluer l'initiation précoce du Levosimendan en sus du traitement conventionnel dans le choc cardiogénique déjà traité par vasopresseurs et inotropes (dobutamine en première ligne). 610 patients sont prévus en deux groupes de 305 patients. Le critaire primaire de jugement est un critère composite associant la mortalité totale et le recours à l'ECLS et/ou à la dialyse à J30. Cette étude a été retenue par le Programme Hospitalier Recherche Clinique (PHRC) en 2019 et son démarrage a été repoussé à cause de la pandémie Covid et de différents avec l'industriel mais devrait démarrer prochainement.

L'étude **FRENSHOCK 2** faisant suite à FRENSHOCK dont le papier design et le papier princeps ont été récemment publiés<sup>cd</sup>, est programmé pour 2024. Il s'agit de refaire un registre national multicentrique prospectif obervationnel visant à refaire un point sur les caractéristiques

phénotypiques et le parcours des patients pris en charge en France pour CC toutes causes confondues sur des structures universitaires ou non, publiques et privées au sein d'unité de soins critiques spécialisées ou non. En plus du protocole utilisé pour la première version de FRENSHOCK, une biobanque est ici prévue. J'en suis le PI coordonateur national sous l'égide du Groupe Urgences et Soins Intensifs de cardiologie de la SFC. Les démarches réglementaires devraient démarrer prochainement.

Enfin l'étude **EMPASHOCK** (Etude multicentrique prospective randomisée en double aveugle de l'Empaglifozine en sus du traitement conventionnel randomisé ttt conventionnel dans le choc cardiogénique) promue par le CHU de Nancy et dont le PI coordonnateur national est le Pr Kimmoun est en cours de finalisation des démarches administratives et réglementaires. Cette étude qui ne devrait pas débiter avant mi-2023.

### **3) Conclusion**

La recherche sur la prise en charge du choc cardiogénique quelle qu'en soit son étiologie, est en plein essor avec une émulation internationale laissant espérer des progrès à court et moyen termes. Par ce travail de thèse, nous avons pu participer à l'implémentation des connaissances sur une assistance monoventriculaire gauche percutanée (IVAC2L<sup>®</sup>) actuellement disponible à la vente chez l'homme mais sans aucun niveau de preuve clinique ou préclinique à ce jour. Nous avons pu démontrer dans un modèle porcin, qu'un support prolongé par l'IVAC2L<sup>®</sup> est possible et associé à une baisse des pressions capillaires pulmonaires ainsi qu'à une augmentation significative de la pression artérielle et du débit cardiaque d'autant plus marquées en cas d'instabilité hémodynamique. Ces données ouvrent la porte à l'étude de cette assistance cardio-circulatoire dans le choc cardiogénique ischémique chez l'homme en gardant en tête la nécessité de mise en place d'une reperfusion contemporaine du membre inférieur ipsilatéral et les risques rythmiques et de saignements associés.



# ANNEXES

**Annexe 1 : Analyse multivariée de la mortalité à 30 jours et Cardiogenic shock score (CSS) qui en est issu<sup>cdi</sup>.** Score réalisé à partir d'une cohorte de 1308 choc carsdiogéniques (48.6% de choc ischémiques) avec validation externe dans une cohorte de 934 patients. Le CSS présentait de meilleures capacités discriminantes pour la mortalité à J30 que les scores CardShock, IABP-Shock2 et SCAI avec un C-index entre 0.72 et 0.74 quel que soit le stade de sévérité SCAI ou l'étiologie du choc cardiogénique. AMI, infarctus aigu du myocarde ; CPR, réanimation cardiopulmonaire, CSS, cardiogenic shock score ; SCAI, classification de sévérité du choc cardiogénique de la société américaine de cardiologie interventionnelle

Variable	HR per SD (95% CI)	p-value	Category	CSS points
Age	1.41 (1.30–1.53)	<0.001	≤60 years	0
			61–70 years	2
			71–80 years	3
			>80 years	4
Female sex	1.09 (1.01–1.18)	0.019	Female	1
			Male	0
Absence of AMI	1.09 (1.00–1.17)	0.037	Absence of AMI	1
			AMI	0
Systolic blood pressure	0.88 (0.80–0.96)	0.0056	<90 mmHg	1
			≥90 mmHg	0
Heart rate	0.87 (0.80–0.95)	0.0027	<100 bpm	1
			≥100 bpm	0
pH	0.81 (0.73–0.91)	<0.001	<7.0	2
			7.0–7.35	1
			>7.35	0
Lactate	1.45 (1.30–1.62)	<0.001	<4 mmol/L	0
			4–8 mmol/L	1
			>8 mmol/L	4
Glucose	0.91 (0.82–1.00)	0.047	<200 mg/dl	1
			≥200 mg/dl	0
CPR				
No CPR	1.06 (0.95–1.19)	0.28	No CPR	0
CPR <30 min	Reference		CPR <30 min	0
CPR ≥30 min	1.19 (1.08–1.30)	<0.001	CPR ≥30 min	2
Refractory cardiac arrest	1.38 (1.26–1.52)	<0.001	Refractory cardiac arrest	3

**Annexe 2 : Classification INTERMACS (INTERagency registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) des patients en insuffisance cardiaque avancée<sup>cdii</sup>.** ECLS, extracorporeal life support ; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation ; LVAD, assistance cardiaque chronique monoventriculaire gauche ; NYHA, classification de la New York Heart Association de la dyspnée

INTERMACS level	NYHA Class	Description	Device	1y survival with LVAD therapy
1. Cardiogenic shock "Crash and burn"	IV	Haemodynamic instability in spite of increasing doses of catecholamines and/or mechanical circulatory support with critical hypoperfusion of target organs (severe cardiogenic shock).	ECLS, ECMO, percutaneous support devices	52.6±5.6%
2. Progressive decline despite inotropic support "Sliding on inotropes"	IV	Intravenous inotropic support with acceptable blood pressure but rapid deterioration of renal function, nutritional state, or signs of congestion.	ECLS, ECMO, LVAD	63.1±3.1%
3. Stable but inotrope dependent "Dependent stability"	IV	Haemodynamic stability with low or intermediate doses of inotropics, but necessary due to hypotension, worsening of symptoms, or progressive renal failure.	LVAD	78.4±2.5%
4. Resting symptoms "Frequent flyer"	IV ambulatory	Temporary cessation of inotropic treatment is possible, but patient presents with frequent symptom recurrences and typically with fluid overload.	LVAD	78.7±3.0%
5. Exertion intolerant "Housebound"	IV ambulatory	Complete cessation of physical activity, stable at rest, but frequently with moderate fluid retention and some level of renal dysfunction.	LVAD	93.0±3.9% <sup>a</sup>
6. Exertion limited "Walking wounded"	III	Minor limitation on physical activity and absence of congestion while at rest. Easily fatigued by light activity.	LVAD / Discuss LVAD as option	-
7. "Placeholder"	III	Patient in NYHA Class III with no current or recent unstable fluid balance.	Discuss LVAD as option	-

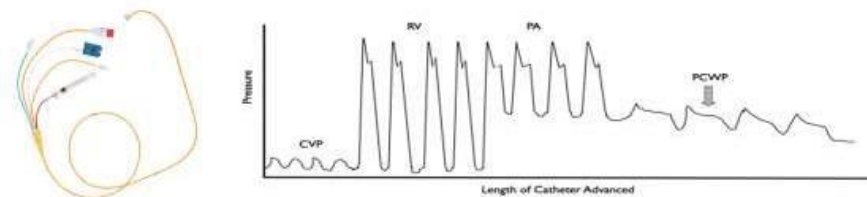
**Annexe 3 : Classification de sévérité du choc cardiogénique SCAI révisée<sup>cdiii</sup>.** Sont décrites ici les caractéristiques cliniques, biologiques et hémodynamiques associées à chaque niveau de gravité. BNP, B-type natriuretic peptide, CPR, réanimation cardiopulmonaire ; CVP, pression veineuse centrale ; GFR, débit de filtration glomérulaire ; JVP, pression veineuse jugulaire ; LFT, bilan hépatique ; MAP, pression artérielle moyenne ; PA, artère pulmonaire ; PCWP, pression capillaire pulmonaire ; SVP, pression systolique du ventricule. A Le satde E évalué prospectivement est un patient en collapsus cardiovasculaire sévère ou sous réanimation cardiopulmonaire.

Stage	Description	Physical examination/ bedside findings		Biochemical markers		Hemodynamics	
		Typically includes	May include	Typically includes	May include	Typically includes	May include
<b>A</b> At risk	A patient who is not currently experiencing signs or symptoms of CS, but is at risk for its development. These patients may include those with large acute myocardial infarction or prior infarction and/or acute or acute-on-chronic heart failure symptoms.	<b>Normal JVP</b> <b>Warm and well-perfused</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Strong distal pulses</li> <li>Normal mentation</li> </ul>	Clear lung sounds	<b>Normal lactate</b>	Normal labs <ul style="list-style-type: none"> <li>Normal (or at baseline) renal function</li> </ul>	<b>Normotensive</b> (SBP $\geq$ 100 mmHg or at baseline)	If invasive hemodynamics are assessed: <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiac Index <math>\geq</math>2.5 L/min/m<sup>2</sup> (if acute)</li> <li>CVP <math>\leq</math>10 mmHg</li> <li>PCWP <math>\leq</math>15 mmHg</li> <li>PA saturation <math>\geq</math>65%</li> </ul>
<b>B</b> Beginning CS	A patient who has clinical evidence of hemodynamic instability (including relative hypotension or tachycardia) without hypoperfusion.	<b>Elevated JVP</b> <b>Warm and well-perfused</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Strong distal pulses</li> <li>Normal mentation</li> </ul>	Rales in lung fields	<b>Normal lactate</b>	Minimal acute renal function impairment Elevated BNP	<b>Hypotension</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>SBP &lt;90 mmHg</li> <li>MAP &lt;60 mmHg</li> <li>&gt;30 mmHg drop from baseline</li> </ul> <b>Tachycardia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Heart rate <math>\geq</math>100 bpm</li> </ul>	
<b>C</b> Classic CS	A patient who manifests with hypoperfusion and who requires one intervention (pharmacological or mechanical) beyond volume resuscitation. These patients typically present with relative hypotension (but hypotension is not required).	<b>Volume overload</b>	Looks unwell Acute alteration in mental status Feeling of impending doom Cold and clammy Extensive rales Ashen, mottled, dusky, or cool extremities Delayed capillary refill Urine Output <30 mL/h	<b>Lactate <math>\geq</math>2 mmol/L</b>	Creatinine increase to 1.5 x baseline (or 0.3 mg/dL) or >50% drop in GFR Increased LFTs Elevated BNP	If invasive hemodynamics assessed ( <b>strongly recommended</b> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiac index &lt;2.2 L/min/m<sup>2</sup></li> <li>PCWP &gt;15 mmHg</li> </ul>	
<b>D</b> Deteriorating	A patient who is similar to category C but is getting worse. Failure of initial support strategy to restore perfusion as evidenced by worsening hemodynamics or rising lactate.	<b>Any of stage C and worsening (or not improving) signs/symptoms of hypoperfusion despite the initial therapy.</b>		<b>Any of stage C and lactate rising and persistently &gt;2 mmol/L</b>	Deteriorating renal function Worsening LFTs Rising BNP	<b>Any of stage C and requiring escalating doses or increasing numbers of pressors or addition of a mechanical circulatory support device to maintain perfusion</b>	
<b>E</b> Extremis	<b>Actual or impending circulatory collapse</b>	<b>Typically unconscious</b>	Near pulselessness Cardiac collapse Multiple defibrillations	<b>Lactate <math>\geq</math>8 mmol/L<sup>2</sup></b>	CPR (A-modifier) Severe acidosis <ul style="list-style-type: none"> <li>pH &lt;7.2</li> <li>Base deficit &gt;10 mEq/L</li> </ul>	<b>Profound hypotension despite maximal hemodynamic support</b>	Need for bolus doses of vasopressors

**Annexe 4 : Proposition de monitoring initial des patients en choc cardiogéniques en soins critiques selon l’American Heart Association<sup>cdiv</sup>.** BP, pression artérielle ; CS, choc cardiogénique ; CVP, pression veineuse centrale ; PAC, catheter artérielle pulmonaire dit de Swan-Ganz

Monitoring Parameter	Frequency	Comment/Rationale
<b>Noninvasive monitoring</b>		
Telemetry, pulse oximetry, respiratory rate	Continuous	High incidence of arrhythmias, ventilator failure, and pulmonary edema
Critical care unit monitoring	1:1 Nurse-to-patient ratio	High incidence of hemodynamic deterioration and multisystem organ failure
<b>Invasive monitoring</b>		
Arterial BP monitoring	Continuous	Consider continuing until vasoactive medications have been discontinued for 12–24 h
CVP	Continuous	A central line is required for delivery of vasoactive medications; single-point-in-time CVP measurements may be unreliable measures of fluid status, but longitudinal CVP trends may provide information on trends in fluid status
Central venous oxygen saturation	Every 4 h	Trends in central venous oxygen saturation in patients with a central line can be used to help monitor trends in cardiac output
Urine output	Every hour	Urine output and serum creatinine monitoring are markers of renal perfusion and acute kidney injury
PAC or noninvasive cardiac output monitor	Selected use	Consider using early in the treatment course in patients not responsive to initial therapy or in cases of diagnostic or therapeutic uncertainty
<b>Laboratory investigations</b>		
Complete blood counts	Every 12–24 h	Consider more frequently in patients with CS with, or at high risk for, bleeding
Serum electrolytes	Every 6–12 h	Frequency should be tailored to risks or presence of renal failure and electrolyte dyscrasias
Serum creatinine	Every 12–24 h	Urine output and serum creatinine monitoring are markers of renal perfusion and acute kidney injury
Liver function tests	Daily	Monitoring for congestive hepatopathy and hypoperfusion
Lactate	Every 1–4 h	Lactate clearance is a marker of resolving end-organ hypoperfusion, and lack of clearance is associated with a higher risk of mortality
Coagulation laboratories	Every 4–6 h for those on anticoagulants until therapeutically stable, every 24 h if patient is not on anticoagulants	Altered drug elimination and frequent use of mechanical support devices often necessitate antithrombotic monitoring

**Annexe 5 : Paramètres usuels mesurés et claculés à partir de la realization du cathétérisme droit ou d’un monitoring par catheter de Swan-Ganz.** CI, index cardiaque ; CO, debit cardiaque ; LV, ventricule gauche ; PAPI, index de pulsatilité artérielle pulmonaire ; PCWP, pression capillaire pulmonaire ; PVR, résistances vasculaires pulmonaires ; RAP, pression de l’oreillette droite ; RV, ventricule droit



**LV function and systemic perfusion**

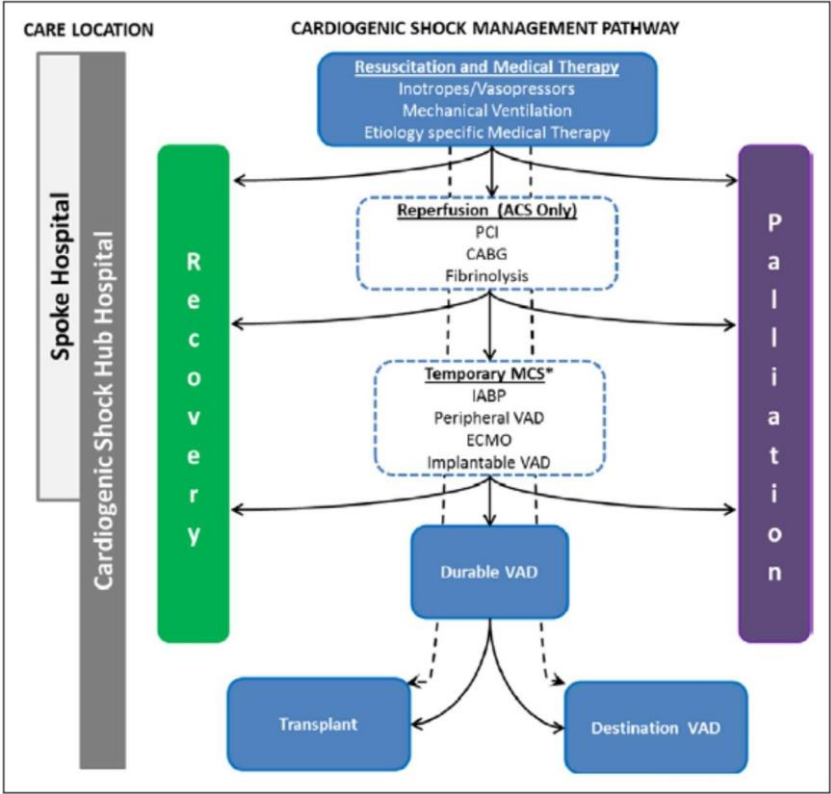
- **CO and CI** (thermodilution)  
Patho < 1.8 - 2.2L/min/m<sup>2</sup>
- **PCWP** = LV overload?  
Patho > 15
- **SVR** = (MAP- RAP)/CO
- **SVO2**

**RV and pulmonary function**

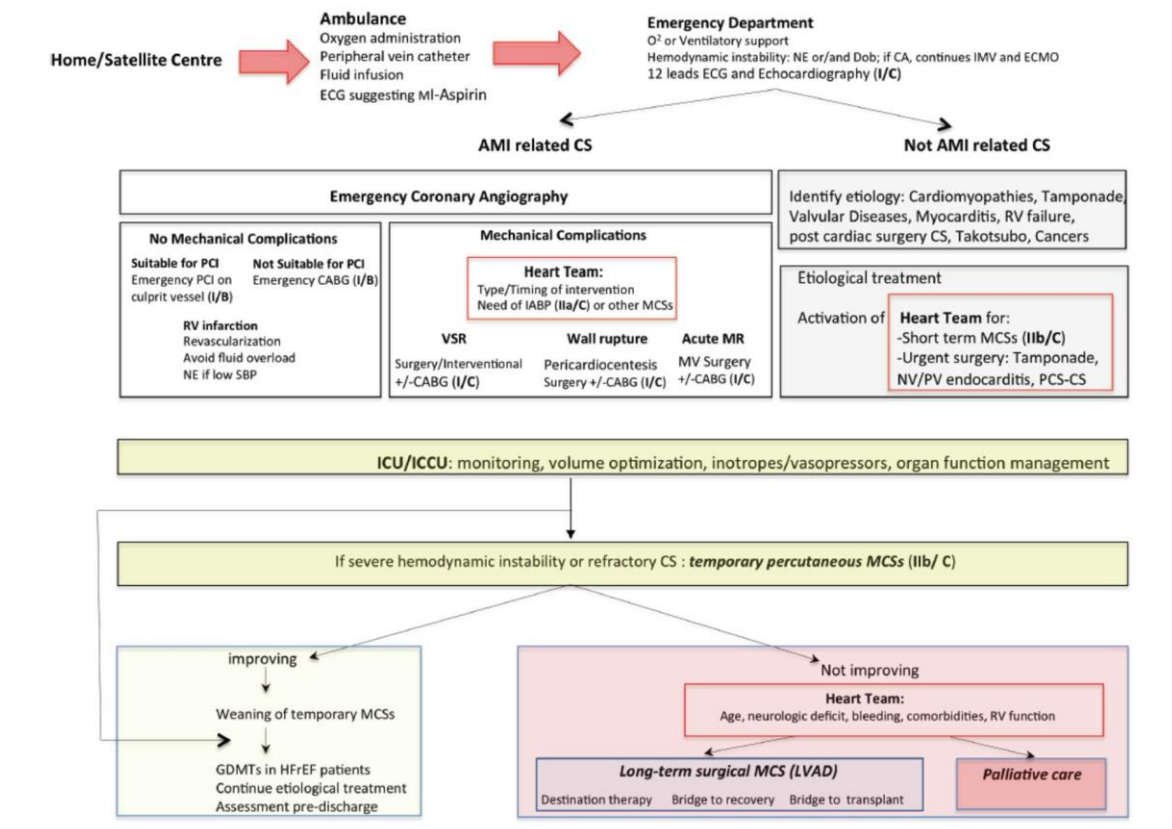
- **PVR**= (mPAP-PCWP) / CO en UW  
– Normal 0.5-1.1
- **PAPI** = (sPAP-dPAP)/RAP  
– Patho < 1.8 - 2
- **RAP/PCWP**  
– Patho > 0.55-0.59

**Annexe 6 : Algorithmes de prise en charge du choc cardiogénique propose par différentes sociétés savantes ou groupes d’experts ces dernières années.**

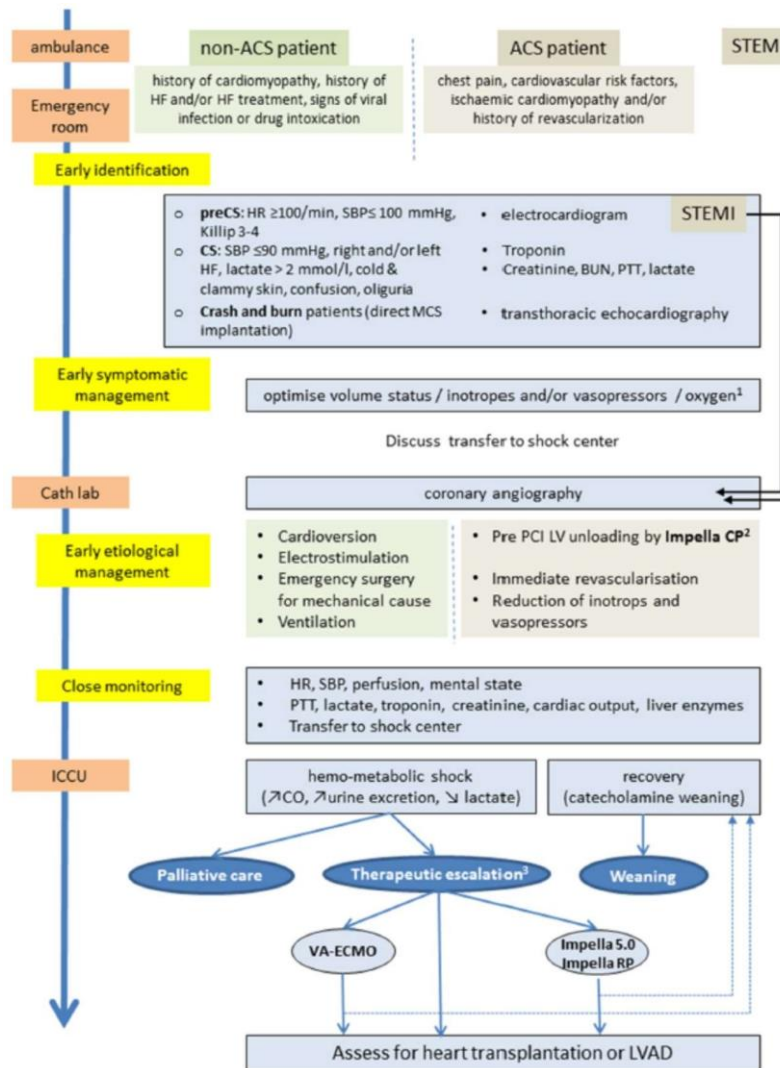
**Figure A : American Heart Association 2017<sup>cdv</sup>.** ACS, syndrome coronarien aigu; CABG, pontages aorto-coronaires; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation (ECLS); IABP, ballon de contre-pulsion intra-aortique; VAD, assistance mécanique ventriculaire; PCI, angioplastie coronaire percutanée



**Figure B : Société Européenne de Cardiologie 2020.** AMI, infarctus du myocarde aigu; CA, arrêt cardiaque; CABG, pontages aorto-coronaires; Dob, dobutamine; ECG, électrocardiogramme; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation (ECLS); GDMT, traitement médical recommandé; HFrEF, insuffisance cardiaque à FEVG réduite; IABP, ballon de contre-pulsion intra-aortique; ICCU, soins intensifs de cardiologie; ICU; réanimation; IMV, ventilation mécanique invasive; LVAD, assistance mono-ventriculaire gauche; MCS, assistance circulatoire mécanique; MI, infarctus du myocarde; MR, insuffisance mitrale; MV, valve mitrale; NE, noradrenaline; NV, valve native; PCI, angioplastie coronaire percutanée; PCS, post-chirurgie cardiaque; PV, valve prothétique; RV, ventricule droit; SBP, pression artérielle systolique; VSR, rupture du septum – communication interventriculaire

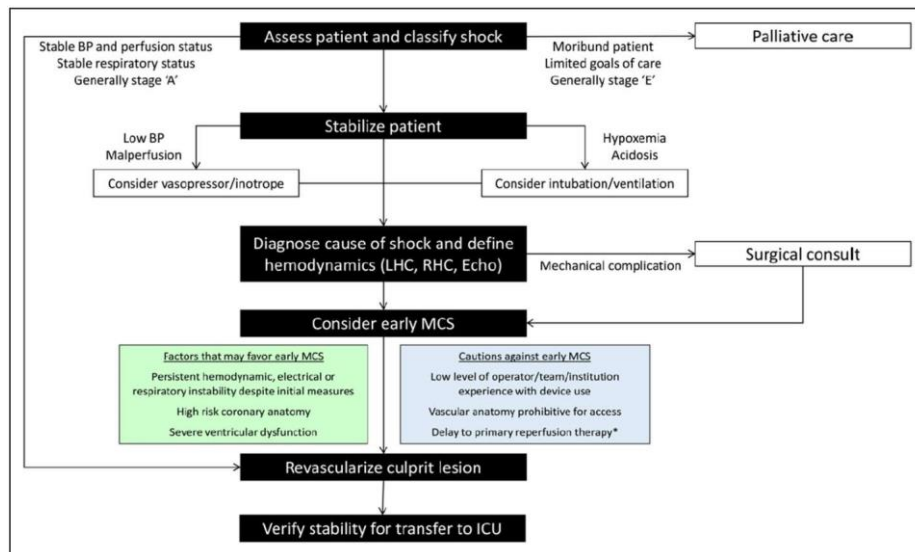


**Figure C : Consensus de prise en charge du choc cardiogénique proposé par un groupe d'experts multidisciplinaires européens en 2019<sup>cdvi</sup>.** ACS, syndrome coronarien aigu ; BUN, urée sanguine ; CO, débit cardiaque ; CS, choc cardiogénique ; ECG, électrocardiogramme ; eGFR, débit de filtration glomérulaire estimé ; HF, insuffisance cardiaque ; HR, fréquence cardiaque ; ICCU, soins intensifs de cardiologie ; LV, ventricule gauche ; LVAD, assistance monoventriculaire gauche chronique ; STEMI, syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST ; TCS, assistance circulatoire mécanique temporaire ; PCI, angioplastie coronare percutanée ; p-Impella, Impella percutanée (2.5 ou CP) ; PTT, temps de prothrombine ; SBP, pression artérielle systolique ; TTE, échocardiographie transthoracique ; VA-ECMO extracorporeal membrane oxygenation veno-artérielle.

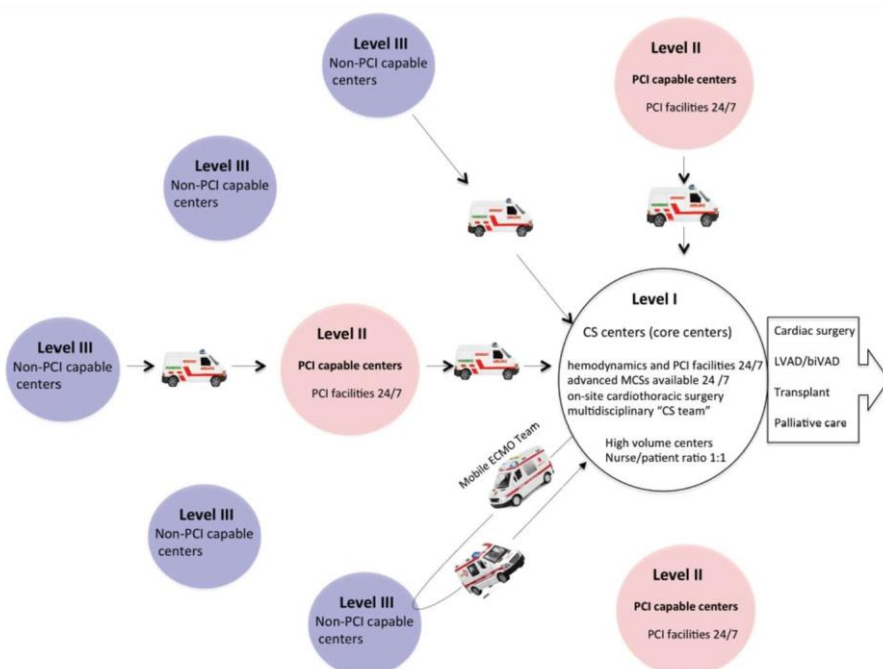




**Figure E : Algorithme de prise en charge du choc cardiogénique compliquant un infarctus aigu du myocarde proposé par l’American Heart Association en 2021.** BP, pression artérielle ; Echo, échocardiographie ; ICU, soins intensifs/réanimation ; LHC, cathétérisme cardiaque gauche ; MCS, assistance circulatoire mécanique ; RHC, cathétérisme cardiaque droit.



**Annexe 7 : Organisation en réseau du système de soins pour la prise en charge des patients en choc cardiogénique proposé par l’AHA et révisé par l’ESC <sup>cdviiicdviii</sup>.** Organisation proposée visant à minimiser les délais et à optimiser la prise en charge grâce à un réseau de centres autour d’un centre expert coordonateur. Le centre expert (niveau I) devrait être un centre dédié multidisciplinaire avec une expertise en exploration hémodynamique et en assistance circulatoire mécanique avancée et en lien avec plusieurs centres satellites. Le centre de niveau II est un centre capable de réaliser une angioplastie primaire voir d’implanter certaines assistances 24/24 et 7/7 mais l’expertise du centre de niveau I. Le centre de niveau III est un centre ne disposant pas de coronarographie ni d’assistance circulatoire. AHA, american heart association ; bIVAD, dispositif d’assistance biventriculaire ; ESC, european society of cardiology ; LVAD, dispositif d’assistance monoventriculaire gauche.



## **Annexe 8 : Papier Journal of Translational Medicine 2020**


Au cours de mes années de thèse au sein de l'équipe du Dr Frank Lezoualch, fort de mon expérience acquise dans l'expérimentation chez le gros animal, j'ai pu monter un projet d'étude de la pharmacocinétique de l'association « ceftolozane/tazobactam » sous ECMO-VA dans un modèle porcin. Ce travail a pu se faire grâce à une collaboration avec le Pr P.Verwaerde (PU, vétérinaire spécialisé en anesthésie-réanimation, ENV Maison-Alfort) et le Dr G.Jourdan (MCU, vétérinaire spécialisée en anesthésie-réanimation, ENV de Toulouse) et le Pr P.Gandia (chef du service de pharmacocinétique du CHU de Toulouse). Cette association antibiotique d'une céphalosporine et d'une bêtalactamase est nouvellement disponible en réanimation pour le traitement des infections profondes à germes résistants notamment les pyocyaniques, infection fréquentes sous assistances circulatoires notamment par ECMO-VA. Or l'existence d'un circuit extracorporel associé à une pompe centrifuge et à un oxygénateur faisait craindre une perte importante de produit et donc d'efficacité dans cette population de malades sévères de réanimation justifiant ce projet. Cette étude fut le projet de thèse de Mme Camille Mané que j'ai eu l'honneur d'encadrer. Ce travail s'est déroulé en deux parties : une partie ex-vivo sur circuit d'ECMO-VA amorcé au sang humain, puis une partie in-vivo dans un modèle porcin sous ECMO-VA. Il a fait l'objet d'une publication en anglais dans une revue à comité de lecture « Journal of Translational Medicine » ayant un impact factor de 4.965 (rang Sigaps B). Vous trouverez le papier publié dans les pages suivantes.

RESEARCH

Open Access



# Influence of extracorporeal membrane oxygenation on the pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam: an ex vivo and in vivo study

Camille Mané<sup>1,2</sup>, Clément Delmas<sup>3,4</sup>, Jean Porterie<sup>4,5</sup>, Géraldine Jourdan<sup>6</sup>, Patrick Verwaerde<sup>7</sup>, Bertrand Marcheix<sup>5</sup>, Didier Concordet<sup>2</sup>, Bernard Georges<sup>8</sup>, Stéphanie Ruiz<sup>8</sup> and Peggy Gandia<sup>1,2\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is increasingly used in intensive care units and can modify drug pharmacokinetics and lead to under-exposure associated with treatment failure. Ceftolozane/tazobactam is an antibiotic combination used for complicated infections in critically ill patients. Launched in 2015, sparse data are available on the influence of ECMO on the pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam. The aim of the present study was to determine the influence of ECMO on the pharmacokinetics of ceftolozane-tazobactam.

**Methods:** An ex vivo model (closed-loop ECMO circuits primed with human whole blood) was used to study adsorption during 8-h inter-dose intervals over a 24-h period (for all three ceftolozane/tazobactam injections) with eight samples per inter-dose interval. Two different dosages of ceftolozane/tazobactam injection were studied and a control (whole blood spiked with ceftolozane/tazobactam in a glass tube) was performed. An in vivo porcine model was developed with a 1-h infusion of ceftolozane-tazobactam and concentration monitoring for 11 h. Pigs undergoing ECMO were compared with a control group. Pharmacokinetic analysis of in vivo data (non-compartmental analysis and non-linear mixed effects modelling) was performed to determine the influence of ECMO.

**Results:** With the ex vivo model, variations in concentration ranged from - 5.73 to 1.26% and from - 12.95 to - 2.89% respectively for ceftolozane (concentrations ranging from 20 to 180 mg/l) and tazobactam (concentrations ranging from 10 to 75 mg/l) after 8 h. In vivo pharmacokinetic exploration showed that ECMO induces a significant decrease of 37% for tazobactam clearance without significant modification in the pharmacokinetics of ceftolozane, probably due to a small cohort size.

**Conclusions:** Considering that the influence of ECMO on the pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam is not clinically significant, normal ceftolozane and tazobactam dosing in critically ill patients should be effective for patients undergoing ECMO.

**Keywords:** Ceftolozane, Tazobactam, Beta-lactam, Pharmacokinetics, ECMO

## Background

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a temporary life support technique used to aid respiratory and/or cardiac function in case of organ failure such as acute respiratory distress syndrome or refractory cardiogenic

\*Correspondence: [gandia.p@chu-toulouse.fr](mailto:gandia.p@chu-toulouse.fr)

<sup>1</sup> Pharmacokinetics and Toxicology Laboratory, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2020. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

shock [1]. The use of ECMO has considerably increased in adult intensive care units (ICU) due to the improvement in the risk–benefit profile as a result of advances in extracorporeal technology [1, 2]. The putative influence of ECMO on drug pharmacokinetics (PK) is based on three major mechanisms: drug extraction by adsorption on ECMO components, an increase in distribution volume and altered drug clearance [3–5].

Ceftolozane/tazobactam (C/T) (Zerbaxa, Merck & Co., Kenilworth, USA), a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination, is effective against multi-drug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and many extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Gram-negative bacilli [6]. The C/T combination is a last-line antibiotic treatment for which exposure must be sufficient to ensure microbiological/clinical efficacy. However, the C/T combination was launched in 2015. Therefore, few general data are available and more precisely, data concerning the influence of ECMO on the pharmacokinetics of C/T. A study conducted by Cies et al. [7] reported a major loss of ceftolozane (40 to 60% in 5 h and ~ 90% in 24 h) using an ex vivo model. This information is particularly concerning for clinicians as it suggests a decrease in drug exposure that is enough to lead to therapeutic failure in the absence of any dose adjustment. However, these results provide only partial information on the influence of ECMO since adsorption is not the only modification reported in real life. In fact, inconsistent results of ex vivo and clinical studies on meropenem have been reported [4, 8–10]. Contrary to Cies' results, the kinetic profile of a patient undergoing ECMO and treated with C/T after lung transplant was similar to the PK profiles observed in patients without ECMO, suggesting no C/T loss [7, 11].

The aim of our study was to determine the influence of ECMO on C/T PK based on two successive and complementary studies: (i) an ex vivo study to document the mechanism of expected ceftolozane adsorption and (ii) an in vivo study for a more general exploration of the consequences of ECMO on the pharmacokinetics of C/T.

## Methods

### Experiments on the ex vivo model

Adult ECMO circuits including 3/8-in. polyvinylchloride tubing, a Revolution centrifugal pump and an EOS ECMO oxygenator (Sorin Group, LivaNova, London, United Kingdom) were maintained in a closed loop. Circuits were primed with normal saline solution which was then exchanged with fresh human blood (24 h old), provided by the Établissement Français du Sang (Toulouse, France). The temperature was set at 37 °C, the pH was maintained between 7.20 and 7.50, and the flow rate between 2.5 and 3 l/min and unfractionated heparin was

added to mimic conditions observed in patients undergoing ECMO. Pre-oxygenator C/T boluses (ZERBAXA®, MSD, France) were injected at T0, T8 and T16. Post-oxygenator blood samples were collected over the 8-h inter-dose interval each time (T0, T0.5, T1, T2, T3, T4, T6 and T8 post administration). A total of 24 samples were collected.

The same protocol was repeated three times *per* group for two groups: low (n = 3) and high concentrations (n = 3) corresponding to a 9 mg/4.5 mg and 25 mg/12.5 mg C/T dose.

Controls were prepared with glass tubes containing whole blood spiked with C/T in order to achieve the same C/T concentrations aimed at in the ECMO circuits [low (n = 3) and high concentrations (n = 3)]. For each control, nine blood samples were collected (T0, T0.5, T1, T2, T3, T4, T6, T8) in order to determine spontaneous C/T degradation.

C/T concentrations were quantified by a validated liquid chromatography–tandem mass spectrometry method using a Kinetex-Polar-C18 column (Phenomenex, Le Pecq, France) on a Prominence HPLC System (Shimadzu, Marne-la-Vallée, France) coupled with a QTRAP® 4500 (SCIEX, Villebon-sur-Yvette, France). For both molecules, the method was accurate and precise at a linearity range of 0.4–200 mg/l and 0.1–200 mg/l for ceftolozane and tazobactam, respectively. Intra-day and inter-day assay variability were below 10% for all control samples.

For each group studied (i.e. low and high concentration), differences in drug concentrations and recovery over the period studied were assessed for each inter-dose interval (T0–T8, T8–T16 and T16–T24) and the associated controls. To calculate the percentage of drug loss during the inter-dose interval, the difference between the concentration at the beginning and at the end of the inter-dose interval was divided by the concentration at the beginning of the inter-dose interval.

### Experiments on the in vivo porcine model

All experiments were conducted with the approval of the Ethics Committee in the field of animal studies and handling of the animals was according to European guidelines. Six anesthetized and ventilated pigs (Landrace × White Large, 70 kg) were divided into an ECMO group (n = 3) and a control group (n = 3). Anesthesia was induced by ketamine/azaperone then maintained by propofol/midazolam/sufentanyl/cisatracurium in continuous infusion. Doses were adjusted according to the clinical response.

Femoral venoarterial ECMO was implanted. Anticoagulation was ensured by unfractionated heparin; the

flow rate was maintained between 3 and 4 l/min, and the gas flow was adapted between 1.5 and 2.5 l/min.

C/T (2 g/1 g) was administered in a 1-h infusion. Sixteen blood samples were collected *per* animal: T0 (before the initiation of the infusion), T0.25, T0.5, T0.75, T1, T1.5, T2 and then every hour from T3 to T11. The same analytical method was used to determine C/T concentrations.

### Pharmacokinetic analysis

Pharmacokinetic exploration was performed by two conventional approaches, i.e. non-compartmental analysis using PK Solver software [12] and compartmental modeling using MONOLIX software 2018 R2 (Lixoft, Antony, France). Different approaches were tested, including one- or two-compartment modeling, to describe the C/T kinetic profile, while proportional and combined (additive + proportional) modeling were tested to describe the residual variability. Once the null model (i.e. model without factors explaining inter-individual variability) was selected, two documented covariates (ECMO and sex) were tested.

Model evaluation was based on the usual criteria: improvement of the likelihood, precision of the PK parameter estimation (relative standard error), diag-

nostic plot evaluation (observed vs. predicted concentrations; residual plots) and visual predictive check.

The significant influence of a covariate to explain inter-individual variability was determined applying the likelihood ratio test (LRT).

The modeling methodology is more precisely described in Additional file 1.

### Statistical analysis

Data are presented as means with standard deviations (SDs) for continuous variables.

Differences in drug concentrations and recovery over the period studied in the ex vivo model were assessed for each inter-dose interval (T0–T8, T8–T16 and T16–T24) and the associated control using a two-sided Dunnett test. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. These statistical analyses were performed using Prism v. 6 (GraphPad Software, San Diego, USA).

To test potential covariate significance, likelihood ratio tests (LRT) were performed. A decrease of more than 3.84 in the likelihood ratio ( $p$ -value = 0.05,  $\chi^2$  distribution, 1 degree of freedom) was considered significant. These statistical analyses were performed using MONOLIX software 2018 R2 (Lixoft, Antony, France).

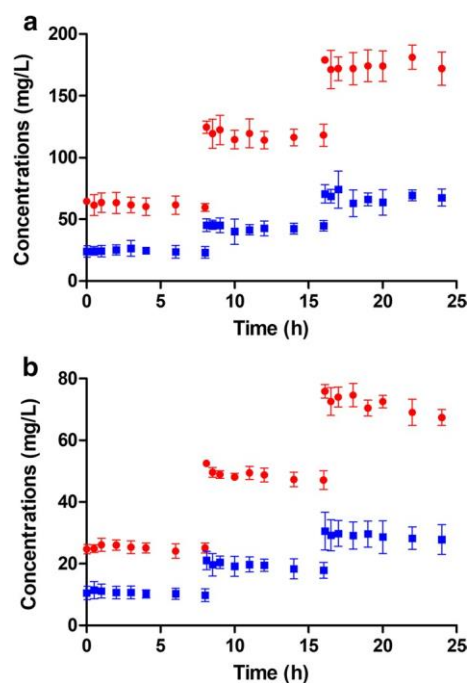
## Results

### Experiments on the ex vivo model

In all, 144 samples were collected from the six ECMO circuits and 54 samples from the six controls tubes. Three samples from the circuits had incoherent concentrations due to insufficient homogenization time between injection and sampling. Therefore, a total of 141 ceftolozane and tazobactam concentrations from the circuits were exploited.

For the two groups (low and high concentrations), ceftolozane and tazobactam concentrations increased respectively two- and three-fold after the second and the third administration, compared to the concentrations observed after the first administration (Fig. 1).

In the ECMO circuits, 8-h concentration variations ranged from  $-5.73$  to  $1.26\%$  and from  $-12.95$  to  $-2.89\%$  for ceftolozane and tazobactam, respectively. In the control tubes, 8-h concentration variations ranged from  $-1.94$  to  $1.33\%$  and from  $-11.74$  to  $-5.14\%$  for ceftolozane and tazobactam, respectively. No significant differences were observed between the loss in the ECMO circuits and in the control groups (Table 1).



**Fig. 1** Concentrations observed during the ex vivo experiments. Mean ceftolozane (a) and tazobactam (b) concentrations observed in the low-concentration group (blue square) and the high-concentration group (red circle) with error bars representing standard error

**Table 1 C/T concentration variations measured using the ex vivo model**

Group	Ceftolozane		Tazobactam	
	8-h variation (%)	Dunnett test value	8-h variation (%)	Dunnett test value
Low concentration				
T0-T8	-4.28	0.391	-11.20	0.019
T8-T16	-2.63	0.433	-12.95	0.524
T16-T24	-4.00	0.773	-7.51	0.441
Control	-1.94		-11.74	
High concentration				
T0-T8	-5.73	1.146	-2.89	1.295
T8-T16	-3.99	1.147	-6.75	0.340
T16-T24	1.26	0.260	-9.72	0.693
Control	1.33		-5.14	

Ceftolozane/tazobactam concentration variations measured in low and high concentration groups during the T0-T8, T8-T16 and T16-T24 inter-dose intervals and in the control glass tubes

**Experiments on the in vivo model**

A total of 96 serum samples from six pigs were collected and analyzed over 11 h. All 96 ceftolozane concentrations and only 71 tazobactam concentrations were measurable. Twenty-five tazobactam concentrations were below the LOQ (0.1 mg/l). Therefore, these concentrations were censored (concentrations in the 0–0.1 mg/l range without a precise value). Ceftolozane and tazobactam concentration profiles that were observed in ECMO and control groups are presented in Fig. 2.

**Pharmacokinetic analysis**

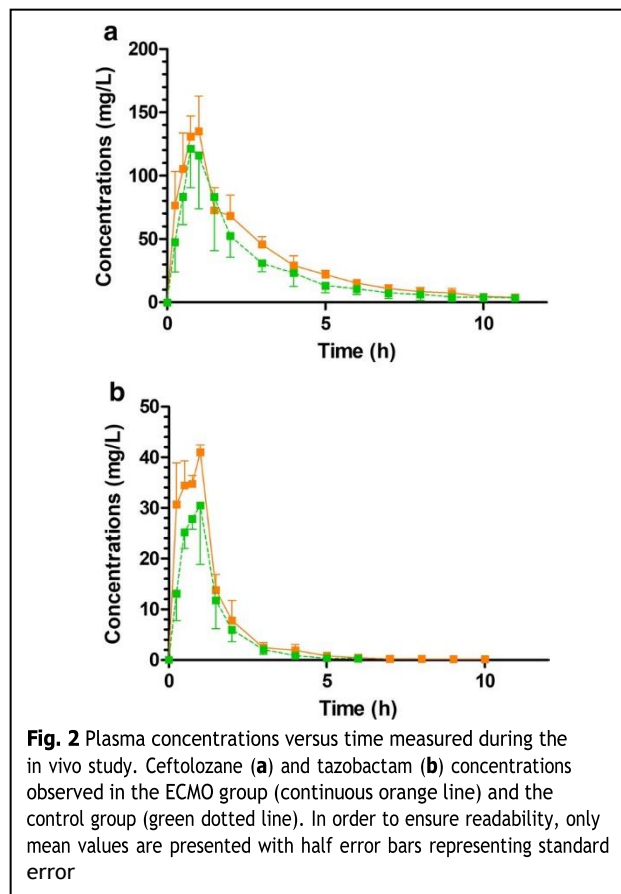
Based on the non-compartmental approach, the mean of individual C/T parameters determined in the ECMO and the control group are presented in Table 2. For both molecules, means were not significantly different between the two groups ( $p > 0.05$ ).

The best-fitting model to describe the PK profile of ceftolozane was a two-compartment model with a proportional error model (i.e. the higher the concentration, the greater the unexplained variability). The inter-individual variability of the central compartment volume ( $V_1$ ) was explained by sex (LRT = 11.02) while ECMO showed no

effect on the inter-individual variability of any of the PK parameters. Estimations of the population parameters obtained with the final model are presented in Table 3.

For tazobactam, the best-fitting model was also a two-compartment model with a proportional error model. The only successful covariate was the ECMO

that explains the inter-individual variability of the elimination clearance (Cl) (LRT = 6.14). Estimations of the



**Fig. 2** Plasma concentrations versus time measured during the in vivo study. Ceftolozane (a) and tazobactam (b) concentrations observed in the ECMO group (continuous orange line) and the control group (green dotted line). In order to ensure readability, only mean values are presented with half error bars representing standard error

population parameters obtained with the final model are presented in Table 4.

More detailed results of the models developed are available in Additional file 1.

**Table 2 Individual pharmacokinetic parameters determined for the in vivo model using a non-compartmental analysis**

Parameter	Ceftolozane 2000 mg		Tazobactam 1000 mg	
	Control	ECMO	Control	ECMO
AUC (mg/h/l)	375.3 (14.6)	308.6 (34.9)	58.8 (10.7)	42.8 (20.5)
$V_z$ (l)	20.85 (39.9)	31.31 (48.5)	34.93 (44.2)	29.35 (23.6)
$V_{ss}$ (l)	15.33 (33.0)	19.09 (44.9)	13.88 (30.7)	16.99 (16.8)
Cl (l/h)	5.41 (15.7)	6.99 (32.0)	17.13 (10.7)	24.98 (19.1)
$T_{1/2}$ (h)	2.64 (32.0)	3.18 (40.1)	1.40 (42.9)	0.89 (40.5)

Mean (coefficient of variation) of parameters; AUC area under the curve;  $V_z$  volume of distribution during pseudo-equilibrium,  $V_{ss}$  volume of distribution at steady state, Cl elimination clearance,  $T_{1/2}$  elimination half-life

**Table 3 Estimated population parameters for ceftolozane using a modeling approach**

Parameter	Model mean	RSE (%)
Fixed effects		
Cl (l/h)	6.15	9.83
V <sub>1</sub> (l)	3.41	36.9
B <sub>SEX/V1</sub>	0.998	35.1
Q (l/h)	9.66	36.1
V <sub>2</sub> (l)	9.92	15.2
BSV (%)		
Cl	23.5	31.4
V <sub>1</sub>	2.48	119
Q	68.7	36.8
V <sub>2</sub>	26.6	38.3
Residual variability (%)	13.9	8.77

BSV between-subject variability, expressed as the coefficient of variation of the associated non-log-transformed parameter, RSE relative standard error

**Table 4 Estimated population parameters for tazobactam using a modeling approach**

Parameter	Model mean	RSE (%)
Fixed effects		
Cl (l/h)	24.2	7.86
B <sub>ECMO/Cl</sub>	-0.304	35.2
V <sub>1</sub> (l)	8.71	16.6
Q (l/h)	7.19	26.4
V <sub>2</sub> (l)	6.37	14.1
BSV (%)		
Cl	11.3	44.9
V <sub>1</sub>	32.4	38.7
Q	31.9	44.5
V <sub>2</sub>	15.1	44.5
Residual variability (%)	19.9	10.8

BSV between-subject variability, expressed as the coefficient of variation of the associated non-log-transformed parameter, RSE relative standard error

## Discussion

The use of antibiotics in critically ill patients is usually complex due to the extent of inter-individual variability of the pharmacokinetic parameters. One of the factors of variability is extracorporeal membrane oxygenation which induces considerable variability in antibiotic concentration for the same administered dose [13]. This point is particularly important as the pharmacokinetic–pharmacodynamic (PK–PD) criterion of beta-lactam efficacy depends on the percentage of the dosing interval that the free drug concentration remains above the minimal inhibitory concentration (% fT > MIC). For ceftolozane, the critical value of the PK–PD criterion, defined in

in vitro and mouse models, ranges between 25 and 40% [14, 15]. To date and for ICU patients, the critical value is 100% fT > 4–6 MIC in order to ensure treatment efficacy regardless of the intra-individual PK variability [13]. Consequently, variations in the ceftolozane PK profile can significantly decrease the probability of target attainment.

The objective of our study was to document the influence of ECMO on the pharmacokinetics of C/T. First, we used an ex vivo model to characterize expected ceftolozane loss, according to: (1) the elapsed time of contact between the drug and the ECMO circuit and (2) the injected dose (low or high dose; one or repeated administrations). A complementary in vivo study was conducted using a porcine model with pharmacokinetic analysis (non-compartmental analysis and nonlinear mixed effect modeling).

The results obtained with the ex vivo (no significant loss compared to the control) as well as with the in vivo model suggest no consequence on treatment efficacy. Moreover, they pointed out two key elements that should be confirmed in clinical studies.

First, C/T adsorption was negligible, contrary to the results provided by Cies et al. [7]. With their ex vivo model, a ceftolozane loss of 40 to 60% was observed after 5 h and 90% after 24 h. In contrast, tazobactam concentrations were stable. Contradictory results have already been reported between ex vivo models for ceftriaxone [16, 17]. These contradictory results were explained by various hypotheses. In our study, the main hypothesis to explain those conflicting results is a difference in ECMO circuit materials. Cies et al. used one pediatric and one adult ECMO circuit with a peristaltic pump (Sorin Group, Liva Nova, London, United-Kingdom), a Quadrox-iD oxygenator (Maquet, Rastatt, Germany) and 1/4-in. Super-Tygon polyvinylchloride tubing [7]. A difference in coating seems to be the most likely explanation. The circuit used in our study has a phosphorylcholine coating while the Quadrox-iD membrane is heparin and albumin coated and SuperTygon tubing coating is not specified. This difference in coating could explain a difference in drug interactions with the surface leading to a difference in adsorption. Moreover, the chemical properties of ceftolozane support our results. Being hydrophilic with low protein binding (20%), ceftolozane should not adsorb on the ECMO circuit.

The second point of interest is the influence of ECMO on the renal clearance of C/T. In our study, ECMO induced a decrease in tazobactam clearance (17.9 vs. 24.2 l/h) based on the modeling approach, and of ceftolozane clearance (5.41 vs. 6.99 l/h) according to a non-compartmental analysis. Since both molecules are eliminated mostly by the kidneys (> 95% and > 80% for ceftolozane and tazobactam, respectively), a decrease

in total clearance suggests a decrease in renal clearance. Three mechanisms control renal excretion: (i) glomerular filtration (GFR), (ii) secretion involving transporters located on the proximal convoluted tubule, and (iii) reabsorption, by passive diffusion in the distal convoluted tubule. Because venoarterial ECMO induces continuous renal blood flow, while it is physiologically pulsatile [18], it is likely that ECMO modifies renal blood flow and therefore, the GFR [19]. However, the impact on secretion and reabsorption is less evident. In fact, secretion mechanisms are unlikely to be modified in the absence of co-prescription or endogenous substance accumulation, while reabsorption depends on urine pH. This physiological information was lacking in our study. Consequently, if a decrease in ECMO-related clearance is suspected in patients, a slight over-exposure of ceftolozane and tazobactam can be expected, without any severe adverse effects.

For the *in vivo* experiments, a porcine model was chosen because of anatomical similarities (vascular volume, blood flow, etc.), which provided pigs compatible with the human adult ECMO device, and with physiological similarities that make them an interesting human pharmacokinetic model [20, 21]. A two-compartment model was selected for both ceftolozane and tazobactam as was the case in studies performed in humans [22, 23]. Clearance values reported in those studies are similar to our results (4.84 and 6.3 vs. 6.15 l/h; and 16.4 and 24.5 vs. 20.9 l/h for ceftolozane and tazobactam, respectively), which confirms the relevance of the pig model to describe drug elimination in humans.

While to our knowledge, this is the first study to investigate the pharmacokinetics of C/T with ECMO using both an *ex vivo* and an *in vivo* model, this study has several limits. Firstly, this was a pilot study with a small number of animals ( $n = 6$ ) and a low representativeness of what could happen in a larger population. Secondly, we did not induce sepsis and/or pneumonia in the pigs, which is unlike critically ill patients suffering from sepsis or severe ARDS and who require ECMO. In fact, this process is much too complex for this type of pilot study. Moreover, despite an apparent simplicity, this pilot study was highly time-consuming and required a well-trained multidisciplinary team. Consequently, our results do not completely reflect the pharmacokinetic changes in this specific population.

## Conclusions

Using an *ex vivo* and an *in vivo* porcine model, our study provides preliminary evidence that normal ceftolozane and tazobactam dosing in ICU patients should

be effective in patients undergoing ECMO. Nevertheless, clinical data are required to confirm and validate these findings in order to implement dosing guidelines.

## Supplementary information

**Supplementary information** accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02381-1>.

**Additional file 1.** More precisions about modeling methodology and results.

## Abbreviations

C/T: Ceftolozane/tazobactam; ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation; GFR: Glomerular filtration rate; ICU: Intensive care unit; LRT: Likelihood ratio test; PK: Pharmacokinetics; PK-PD: Pharmacokinetics-pharmacodynamics.

## Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the IV therapy team of the Rangueil CHU Cardiovascular Surgery Department for facilitating this work and the Centre Régional d'Exploration Fonctionnelle et Ressources Expérimentales (CREFRE-US006), especially X. Sudre, for providing the premises and for logistical assistance.

## Authors' contributions

CM designed and performed experiments, analyzed and interpreted data, and wrote the manuscript. CD and SR performed experiments, interpreted data, and wrote the manuscript. JP, GJ and PV performed experiments and corrected the manuscript. BG and BM designed experiments. DC and PG designed experiments, analyzed and interpreted data, and corrected the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

The authors declare that they have received no external funding.

## Availability of data and materials

The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Ethics approval and consent to participate

All experiments were conducted with the approval of Ethics Committee in the field of animal studies and handling of the animals was according to European guidelines.

## Consent for publication

Not applicable.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Author details

<sup>1</sup> Pharmacokinetics and Toxicology Laboratory, Toulouse University Hospital, Toulouse, France. <sup>2</sup> INTHERES, INRAE, ENVT, Université de Toulouse, Toulouse, France. <sup>3</sup> Intensive Cardiac Care Unit, Rangueil University Hospital, Toulouse, France. <sup>4</sup> Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases (I2MC), UMR-1048, National Institute of Health and Medical Research (INSERM), Toulouse, France. <sup>5</sup> Cardiovascular Surgery Unit, Rangueil University Hospital, Toulouse, France. <sup>6</sup> Critical and Intensive Care Unit, Stomalab UMR 5273 CNRS/UPS-EFS-ENVT-INSERM U1031, Toulouse School of Veterinary Medicine, Toulouse, France. <sup>7</sup> Anesthesia-Emergency-Intensive Care Department, UPEC/IMRB-InsERM U955, Alfort School of Veterinary Medicine, Maisons-Alfort, France. <sup>8</sup> Anesthesia-General Intensive Care Division, Rangueil General Intensive Care Department, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

Received: 18 February 2020 Accepted: 16 May 2020  
Published online: 27 May 2020



## References

- Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, et al. Extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO J*. 2017;63(1):60-7.
- Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2769-78.
- Buck ML. Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation: implications for drug therapy of neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(5):403-17.
- Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, Fisquet S, Barnett AG, Mullany DV, et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2012;16(5):R194.
- Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature. *Clin Ther*. 2016;38(9):1976-94.
- Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. Hospitals (2011-2012). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6305-10.
- Cies JJ, Moore WS, Giliam N, Low T, Enache A, Chopra A. Oxygenator impact on ceftolozane and tazobactam in extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(3):276-82.
- Wildschut ED, Ahsman MJ, Allegaert K, Mathot RAA, Tibboel D. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med*. 2010;36(12):2109-16.
- Shekar K, Fraser JF, Taccone FS, Welch S, Wallis SC, Mullany DV, et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care*. 2014;18(6):565.
- Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, Roberts JA, Beumier M, Scolletta S, et al. B-Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a case-control study. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(3):278-82.
- Arena F, Marchetti L, De Angelis LH, Maglioni E, Contorni M, Cassetta MI, et al. Ceftolozane-tazobactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation in a lung transplant recipient. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019. <https://doi.org/10.1128/AAC.02131-18>.
- Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: an add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;99(3):306-14.
- Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit Care*. 2019;23(1):104.
- Craig WA, Andes DR. In vivo activities of ceftolozane, a new cephalosporin, with and without tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and enterobacteriaceae, including strains with extended-spectrum B-Lactamases, in the thighs of neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1577-82.
- Lepak AJ, Reda A, Marchillo K, Van Hecker J, Craig WA, Andes D. Impact of MIC range for *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* on the ceftolozane in vivo pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(10):6311-4.
- Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, Ghassabian S, Anstey C, Wallis SC, et al. Protein-bound drugs are prone to sequestration in the extracorporeal membrane oxygenation circuit: results from an ex vivo study. *Crit Care*. 2015;19(1). <http://ccforum.com/content/19/1/164>. Accessed 8 Nov 2018.
- Leven C, Fillâtre P, Petitcollin A, Verdier M-C, Laurent J, Nessler N, et al. Ex vivo model to decipher the impact of extracorporeal membrane oxygenation on beta-lactam degradation kinetics. *Ther Drug Monit*. 2017;39(2):180-4.
- Many M, Soroff HS, Birtwell WC, Giron F, Wise H, Deterling RA. The physiologic role of pulsatile and nonpulsatile blood flow. II. Effects on renal function. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 1967;95(5):762-7.
- Shiple RE, Study RS. Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure. *Am J Physiol Leg Content*. 1951;167(3):676-88.
- Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol*. 2012;49(2):344-56.
- Tang H, Mayersohn M. Porcine prediction of pharmacokinetic parameters in people: a pig in a poke? *Drug Metab Dispos*. 2018;46(11):1712-24.
- Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, Nicolau DP. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(1):56-66.
- Chandorkar G, Xiao A, Mouksassi M-S, Hershberger E, Krishna G. Population pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in healthy volunteers, subjects with varying degrees of renal function and patients with bacterial infections. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(2):230-9.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



# REFERENCES

- 
- <sup>i</sup> Nadia Aissaoui et al., « Trends in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 4 (avril 2020): 664-72, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1750>.
- <sup>ii</sup> Jason E. Bloom et al., « Incidence and Outcomes of Nontraumatic Shock in Adults Using Emergency Medical Services in Victoria, Australia », *JAMA Network Open* 5, n° 1 (4 janvier 2022): e2145179, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.45179>.
- <sup>iii</sup> David D. Berg et al., « Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units », *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 12, n° 3 (mars 2019): e005618, <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005618>.
- <sup>iv</sup> Jindrich Spinar et al., « Baseline Characteristics and Hospital Mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main Registry », *Critical Care (London, England)* 15, n° 6 (2011): R291, <https://doi.org/10.1186/cc10584>.
- <sup>v</sup> Berg et al., « Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units ».
- <sup>vi</sup> Etienne Puymirat et al., « Cardiogenic Shock in Intensive Care Units: Evolution of Prevalence, Patient Profile, Management and Outcomes, 1997-2012 », *European Journal of Heart Failure*, octobre 2016, <https://doi.org/10.1002/ejhf.646>.
- <sup>vii</sup> Marc-Antoine Isorni et al., « Temporal Trends in Clinical Characteristics and Management According to Sex in Patients with Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction: The FAST-MI Programme », *Archives of Cardiovascular Diseases* 111, n° 10 (octobre 2018): 555-63, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.01.002>.
- <sup>viii</sup> Nadia Aissaoui et al., « Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Cardiogenic Shock According to Left Ventricular Function: The French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Programme », *Archives of Cardiovascular Diseases*, 28 décembre 2017, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.11.002>.
- Nadia Aissaoui et al., « Trends in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 4 (avril 2020): 664-72, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1750>.
- <sup>x</sup> Ovidiu Chioncel et al., « Acute Heart Failure Congestion and Perfusion Status - Impact of the Clinical Classification on in-Hospital and Long-Term Outcomes; Insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry », *European Journal of Heart Failure* 21, n° 11 (novembre 2019): 1338-52, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1492>; Patricia Javaloyes et al., « Clinical Phenotypes of Acute Heart Failure Based on Signs and Symptoms of Perfusion and Congestion at Emergency Department Presentation and Their Relationship with Patient Management and Outcomes », *European Journal of Heart Failure* 21, n° 11 (novembre 2019): 1353-65, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1502>.
- <sup>xi</sup> F. Follath et al., « Clinical Presentation, Management and Outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF) », *Intensive Care Medicine* 37, n° 4 (avril 2011): 619-26, <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2113-0>.
- <sup>xii</sup> Katherine L. Thayer et al., « Invasive Hemodynamic Assessment and Classification of In-Hospital Mortality Risk Among Patients With Cardiogenic Shock », *Circulation. Heart Failure* 13, n° 9 (septembre 2020): e007099, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007099>.
- <sup>xiii</sup> Yasushi Ueki et al., « Characteristics and Predictors of Mortality in Patients With Cardiovascular Shock in Japan - Results From the Japanese Circulation Society Cardiovascular Shock Registry », *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 80, n° 4 (2016): 852-59, <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0125>.
- <sup>xiv</sup> Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENDSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.
- <sup>xv</sup> A. Reshad Garan et al., « Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality », *JACC. Heart Failure* 8, n° 11 (novembre 2020): 903-13, <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.08.012>.
- <sup>xvi</sup> Mahek Shah et al., « Trends in Mechanical Circulatory Support Use and Hospital Mortality among Patients with Acute Myocardial Infarction and Non-Infarction Related Cardiogenic Shock in the United States », *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 107, n° 4 (avril 2018): 287-303, <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1182-2>.

- 
- <sup>xvii</sup> Clément Delmas et al., « Design and Preliminary Results of FRENSHOCK 2016: A Prospective Nationwide Multicentre Registry on Cardiogenic Shock », *Archives of Cardiovascular Diseases* 112, n° 5 (mai 2019): 343-53, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.02.001>.
- <sup>xviii</sup> Judith S. Hochman, « Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Expanding the Paradigm », *Circulation* 107, n° 24 (24 juin 2003): 2998-3002, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000075927.67673.F2>.
- <sup>xix</sup> Mahek Shah et al., « Trends in Mechanical Circulatory Support Use and Hospital Mortality among Patients with Acute Myocardial Infarction and Non-Infarction Related Cardiogenic Shock in the United States », *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 107, n° 4 (avril 2018): 287-303, <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1182-2>.
- <sup>xx</sup> Clément Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.
- <sup>xxi</sup> Clément Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.
- <sup>xxii</sup> Veli-Pekka Harjola et al., « Clinical Picture and Risk Prediction of Short-Term Mortality in Cardiogenic Shock », *European Journal of Heart Failure* 17, n° 5 (mai 2015): 501-9, <https://doi.org/10.1002/ejhf.260>.
- <sup>xxiii</sup> Ovidiu Chioncel et al., « Clinical Phenotypes and Outcome of Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: The ESC Heart Failure Long-Term Registry », *European Journal of Heart Failure* 19, n° 10 (octobre 2017): 1242-54, <https://doi.org/10.1002/ejhf.890>.
- <sup>xxiv</sup> Clément Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.
- <sup>xxv</sup> Jeong Hoon Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From the RESCUE Registry », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 6 (juin 2021): e008141, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008141>.
- <sup>xxvi</sup> Yasushi Ueki et al., « Characteristics and Predictors of Mortality in Patients With Cardiovascular Shock in Japan - Results From the Japanese Circulation Society Cardiovascular Shock Registry », *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 80, n° 4 (2016): 852-59, <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0125>.
- <sup>xxvii</sup> Clément Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.
- <sup>xxviii</sup> Sean van Diepen, Jason N. Katz, Nancy M. Albert, Timothy D. Henry, Alice K. Jacobs, Navin K. Kapur, Ahmet Kilic, Venu Menon, E. Magnus Ohman, Nancy K. Sweitzer, Holger Thiele, Jeffrey B. Washam, Mauricio G. Cohen, et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017): e232-68, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.
- <sup>xxix</sup> Harmony R. Reynolds et Judith S. Hochman, « Cardiogenic Shock », *Circulation* 117, n° 5 (février 2008): 686-97, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613596>.
- <sup>xxx</sup> Clément Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.
- <sup>xxxi</sup> Delmas et al.; J. S. Hochman et al., « One-Year Survival Following Early Revascularization for Cardiogenic Shock », *JAMA* 285, n° 2 (10 janvier 2001): 190-92, <https://doi.org/10.1001/jama.285.2.190>.
- <sup>xxxii</sup> Alexander Shpektor, « Cardiogenic Shock: The Role of Inflammation », *Acute Cardiac Care* 12, n° 4 (décembre 2010): 115-18, <https://doi.org/10.3109/17482941.2010.523705>.
- <sup>xxxiii</sup> Shun Kohsaka et al., « Systemic Inflammatory Response Syndrome after Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock », *Archives of Internal Medicine* 165, n° 14 (25 juillet 2005): 1643-50, <https://doi.org/10.1001/archinte.165.14.1643>.
- <sup>xxxiv</sup> Veli-Pekka Harjola et al., « Organ Dysfunction, Injury and Failure in Acute Heart Failure: From Pathophysiology to Diagnosis and Management. A Review on Behalf of the Acute Heart Failure

---

Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) », *European Journal of Heart Failure* 19, n° 7 (juillet 2017): 821-36, <https://doi.org/10.1002/ejhf.872>.

<sup>xxxv</sup> Veli-Pekka Harjola et al., « Organ Dysfunction, Injury and Failure in Acute Heart Failure: From Pathophysiology to Diagnosis and Management. A Review on Behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) », *European Journal of Heart Failure* 19, n° 7 (juillet 2017): 821-36, <https://doi.org/10.1002/ejhf.872>.

<sup>xxxvi</sup> Judith S. Hochman, « Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Expanding the Paradigm », *Circulation* 107, n° 24 (24 juin 2003): 2998-3002, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000075927.67673.F2>.

<sup>xxxvii</sup> A. Reshad Garan et al., « Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality », *JACC. Heart Failure* 8, n° 11 (novembre 2020): 903-13, <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.08.012>; Katherine L. Thayer et al., « Invasive Hemodynamic Assessment and Classification of In-Hospital Mortality Risk Among Patients With Cardiogenic Shock », *Circulation. Heart Failure* 13, n° 9 (septembre 2020): e007099, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007099>.

<sup>xxxviii</sup> Alex Reventovich, Maya H. Barghash, et Judith S. Hochman, « Management of Refractory Cardiogenic Shock », *Nature Reviews. Cardiology* 13, n° 8 (août 2016): 481-92, <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.96>.

<sup>xxxix</sup> Sean van Diepen et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017): e232-68, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.

<sup>xl</sup> Thayer et al., « Invasive Hemodynamic Assessment and Classification of In-Hospital Mortality Risk Among Patients With Cardiogenic Shock »; Mélanie Gaubert et al., « Hemodynamic Profiles of Cardiogenic Shock Depending on Their Etiology », *Journal of Clinical Medicine* 9, n° 11 (22 octobre 2020): E3384, <https://doi.org/10.3390/jcm9113384>.

<sup>xli</sup> Elric Zweck et al., « Phenotyping Cardiogenic Shock », *Journal of the American Heart Association* 10, n° 14 (20 juillet 2021): e020085, <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020085>.

<sup>xlii</sup> Elric Zweck et al., « Phenotyping Cardiogenic Shock », *Journal of the American Heart Association* 10, n° 14 (20 juillet 2021): e020085, <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020085>.

<sup>xliii</sup> Sean van Diepen, Jason N. Katz, Nancy M. Albert, Timothy D. Henry, Alice K. Jacobs, Navin K. Kapur, Ahmet Kilic, Venu Menon, E. Magnus Ohman, Nancy K. Sweitzer, Holger Thiele, Jeffrey B. Washam, Mauricio G. Cohen, et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017): e232-68, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>; Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>.

<sup>xliv</sup> TRIUMPH Investigators et al., « Effect of Tilarginine Acetate in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: The TRIUMPH Randomized Controlled Trial », *JAMA* 297, n° 15 (18 avril 2007): 1657-66, <https://doi.org/10.1001/jama.297.15.joc70035>.

<sup>xlv</sup> Holger Thiele et al., « Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock », *The New England Journal of Medicine* 367, n° 14 (4 octobre 2012): 1287-96, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410>.

<sup>xlvi</sup> Holger Thiele et al., « PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock », *The New England Journal of Medicine* 377, n° 25 (21 décembre 2017): 2419-32, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261>.

<sup>xlvii</sup> Delmas et al., « Design and Preliminary Results of FRENSHOCK 2016 ».

<sup>xlviii</sup> Holger Thiele et al., « Management of Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction: An Update 2019 », *European Heart Journal* 40, n° 32 (21 août 2019): 2671-83, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz363>.

<sup>xlix</sup> TRIUMPH Investigators et al., « Effect of Tilarginine Acetate in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: The TRIUMPH Randomized Controlled Trial », *JAMA* 297, n° 15 (18 avril 2007): 1657-66, <https://doi.org/10.1001/jama.297.15.joc70035>.

<sup>1</sup> Clément Delmas et al., « Design and Preliminary Results of FRENSHOCK 2016: A Prospective Nationwide Multicentre Registry on Cardiogenic Shock », *Archives of Cardiovascular Diseases* 112, n°

---

5 (mai 2019): 343-53, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.02.001>; Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.

<sup>ii</sup> David A. Baran et al., « SCAI Clinical Expert Consensus Statement on the Classification of Cardiogenic Shock: This Document Was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019 », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 94, n° 1 (1 juillet 2019): 29-37, <https://doi.org/10.1002/ccd.28329>.

<sup>iii</sup> Nilesh Pareek et al., « SCAI Cardiogenic Shock Classification after out of Hospital Cardiac Arrest and Association with Outcome », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 97, n° 3 (15 février 2021): E288-97, <https://doi.org/10.1002/ccd.28984>.

<sup>iiiii</sup> Thayer et al., « Invasive Hemodynamic Assessment and Classification of In-Hospital Mortality Risk Among Patients With Cardiogenic Shock »; Jacob C. Jentzer et al., « Admission Society for Cardiovascular Angiography and Intervention Shock Stage Stratifies Post-Discharge Mortality Risk in Cardiac Intensive Care Unit Patients », *American Heart Journal* 219 (janvier 2020): 37-46, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.10.012>; Patrick R. Lawler et al., « The Range of Cardiogenic Shock Survival by Clinical Stage: Data From the Critical Care Cardiology Trials Network Registry », *Critical Care Medicine* 49, n° 8 (1 août 2021): 1293-1302, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004948>; Ivan D. Hanson et al., « SCAI Shock Classification in Acute Myocardial Infarction: Insights from the National Cardiogenic Shock Initiative », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 96, n° 6 (novembre 2020): 1137-42, <https://doi.org/10.1002/ccd.29139>; Benedikt Schrage et al., « Application of the SCAI Classification in a Cohort of Patients with Cardiogenic Shock », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 96, n° 3 (1 septembre 2020): E213-19, <https://doi.org/10.1002/ccd.28707>.

<sup>liiii</sup> David A. Baran et al., « Prospective Validation of the SCAI Shock Classification: Single Center Analysis », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 96, n° 7 (décembre 2020): 1339-47, <https://doi.org/10.1002/ccd.29319>.

<sup>liiii</sup> Srihari S. Naidu et al., « SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This Statement Was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021 », *Journal of the American College of Cardiology* 79, n° 9 (8 mars 2022): 933-46, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018>.

<sup>liiii</sup> Srihari S. Naidu et al., « SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This Statement Was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021 », *Journal of the American College of Cardiology* 79, n° 9 (8 mars 2022): 933-46, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018>.

<sup>liiii</sup> Hamza H. Awad et al., « Cardiogenic Shock Complicating Acute Coronary Syndromes: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events », *American Heart Journal* 163, n° 6 (juin 2012): 963-71, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.03.003>; Nadia Aissaoui et al., « Trends in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 4 (avril 2020): 664-72, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1750>; Harjola et al., « Clinical Picture and Risk Prediction of Short-Term Mortality in Cardiogenic Shock ».

<sup>liiii</sup> Vincent Auffret et al., « Predicting the Development of In-Hospital Cardiogenic Shock in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary

---

Intervention: The ORBI Risk Score », *European Heart Journal* 39, n° 22 (7 juin 2018): 2090-2102, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy127>.

<sup>lix</sup> Felipe Bertón et al., « ORBI Score Validation as Predictor of Cardiogenic Shock in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction in Two Medical Centers in Argentina », *Current Problems in Cardiology*, 6 février 2022, 101136, <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101136>.

<sup>lx</sup> Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », août 2020; van Diepen, Katz, Albert, Henry, Jacobs, Kapur, Kilic, Menon, Ohman, Sweitzer, Thiele, Washam, Cohen, et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock », 17 octobre 2017; Lavanya Bellumkonda, Burcu Gul, et Sofia Carolina Masri, « Evolving Concepts in Diagnosis and Management of Cardiogenic Shock », *The American Journal of Cardiology* 122, n° 6 (15 septembre 2018): 1104-10, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.040>.

<sup>lxi</sup> Jacob C. Jentzer et al., « Defining Shock and Preshock for Mortality Risk Stratification in Cardiac Intensive Care Unit Patients », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 1 (janvier 2021): e007678, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007678>.

<sup>lxii</sup> Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>.

<sup>lxiii</sup> David A. Baran et al., « SCAI Clinical Expert Consensus Statement on the Classification of Cardiogenic Shock: This Document Was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019 », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 94, n° 1 (1 juillet 2019): 29-37, <https://doi.org/10.1002/ccd.28329>; Jacob C. Jentzer et al., « Defining Shock and Preshock for Mortality Risk Stratification in Cardiac Intensive Care Unit Patients », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 1 (janvier 2021): e007678, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007678>.

<sup>lxiv</sup> Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>.

<sup>lxv</sup> Aissaoui et al., « Trends in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction », avril 2020; Nadia Aissaoui et al., « Improved Outcome of Cardiogenic Shock at the Acute Stage of Myocardial Infarction: A Report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries », *European Heart Journal* 33, n° 20 (octobre 2012): 2535-43, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs264>.

<sup>lxvi</sup> Etienne Puymirat et al., « Cardiogenic Shock in Intensive Care Units: Evolution of Prevalence, Patient Profile, Management and Outcomes, 1997-2012 », *European Journal of Heart Failure* 19, n° 2 (février 2017): 192-200, <https://doi.org/10.1002/ejhf.646>; Vijay Kunadian et al., « Outcomes in Patients with Cardiogenic Shock Following Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era: An Analysis from the BCIS Database (British Cardiovascular Intervention Society) », *JACC. Cardiovascular Interventions* 7, n° 12 (décembre 2014): 1374-85, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.017>; Sripal Bangalore et al., « Outcomes with Invasive versus Conservative Management of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction », *The American Journal of Medicine* 128, n° 6 (juin 2015): 601-8, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.12.009>; Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENDSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>; Jeong Hoon Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From the RESCUE Registry », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 6 (juin 2021): e008141, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008141>; Ovidiu Chioncel et al., « Clinical Phenotypes and Outcome of Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: The ESC Heart Failure Long-Term Registry », *European Journal of Heart Failure* 19, n° 10 (octobre 2017): 1242-54, <https://doi.org/10.1002/ejhf.890>.

- <sup>lxvii</sup> Vijay Kunadian et al., « Outcomes in Patients with Cardiogenic Shock Following Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era: An Analysis from the BCIS Database (British Cardiovascular Intervention Society) », *JACC. Cardiovascular Interventions* 7, n° 12 (décembre 2014): 1374-85, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.017>.
- <sup>lxviii</sup> Nadia Aissaoui et al., « Long-Term Outcome in Early Survivors of Cardiogenic Shock at the Acute Stage of Myocardial Infarction: A Landmark Analysis from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry », *Critical Care (London, England)* 18, n° 5 (19 septembre 2014): 516, <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0516-y>.
- <sup>lxix</sup> Vijay Kunadian et al., « Outcomes in Patients with Cardiogenic Shock Following Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era: An Analysis from the BCIS Database (British Cardiovascular Intervention Society) », *JACC. Cardiovascular Interventions* 7, n° 12 (décembre 2014): 1374-85, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.017>.
- <sup>lxx</sup> Veli-Pekka Harjola et al., « Clinical Picture and Risk Prediction of Short-Term Mortality in Cardiogenic Shock », *European Journal of Heart Failure* 17, n° 5 (mai 2015): 501-9, <https://doi.org/10.1002/ejhf.260>; Nadia Aissaoui et al., « Trends in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 4 (avril 2020): 664-72, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1750>.
- <sup>lxxi</sup> Nadia Aissaoui et al., « Trends in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 4 (avril 2020): 664-72, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1750>; Hamza H. Awad et al., « Cardiogenic Shock Complicating Acute Coronary Syndromes: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events », *American Heart Journal* 163, n° 6 (juin 2012): 963-71, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.03.003>; Veli-Pekka Harjola et al., « Clinical Picture and Risk Prediction of Short-Term Mortality in Cardiogenic Shock », *European Journal of Heart Failure* 17, n° 5 (mai 2015): 501-9, <https://doi.org/10.1002/ejhf.260>.
- <sup>lxxii</sup> Jacob C. Jentzer et al., « Influence of Age and Shock Severity on Short-Term Survival in Patients with Cardiogenic Shock », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 10, n° 6 (24 août 2021): 604-12, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaa035>; Jacob C. Jentzer et al., « Cardiogenic Shock Classification to Predict Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit », *Journal of the American College of Cardiology* 74, n° 17 (29 octobre 2019): 2117-28, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.077>; Garan et al., « Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality ».
- <sup>lxxiii</sup> Jacob C. Jentzer et al., « Influence of Age and Shock Severity on Short-Term Survival in Patients with Cardiogenic Shock », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 10, n° 6 (24 août 2021): 604-12, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaa035>.
- <sup>lxxiv</sup> Behnam N. Tehrani et al., « Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock », *Journal of the American College of Cardiology* 73, n° 13 (9 avril 2019): 1659-69, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.084>.
- <sup>lxxv</sup> Harjola et al., « Clinical Picture and Risk Prediction of Short-Term Mortality in Cardiogenic Shock »; Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock »; Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock »; Xin Li et al., « Predictors of In-Hospital Mortality among Cardiogenic Shock Patients. Prognostic and Therapeutic Implications », *International Journal of Cardiology* 224 (1 décembre 2016): 114-18, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.019>; Benedikt N. Beer et al., « Early Risk Stratification in Patients with Cardiogenic Shock Irrespective of the Underlying Cause - the Cardiogenic Shock Score », *European Journal of Heart Failure*, 4 février 2022, <https://doi.org/10.1002/ejhf.2449>; Janine Pöss et al., « Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction », *Journal of the American College of Cardiology* 69, n° 15 (18 avril 2017): 1913-20, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.027>.
- <sup>lxxvi</sup> Vijay Kunadian et al., « Outcomes in Patients with Cardiogenic Shock Following Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era: An Analysis from the BCIS Database (British Cardiovascular Intervention Society) », *JACC. Cardiovascular Interventions* 7, n° 12 (décembre 2014): 1374-85, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.017>.
- <sup>lxxvii</sup> Beer et al., « Early Risk Stratification in Patients with Cardiogenic Shock Irrespective of the Underlying Cause - the Cardiogenic Shock Score », 4 février 2022; Marc-Antoine Isorni et al., « Temporal Trends in Clinical Characteristics and Management According to Sex in Patients with



Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction: The FAST-MI Programme », *Archives of Cardiovascular Diseases* 111, n° 10 (octobre 2018): 555-63, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.01.002>.

<sup>lxxxiii</sup> Marc-Antoine Isorni et al., « Temporal Trends in Clinical Characteristics and Management According to Sex in Patients with Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction: The FAST-MI Programme », *Archives of Cardiovascular Diseases* 111, n° 10 (octobre 2018): 555-63, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.01.002>.

<sup>lxxxix</sup> Behnam N. Tehrani et al., « Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock », *Journal of the American College of Cardiology* 73, n° 13 (9 avril 2019): 1659-69, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.084>.

<sup>lxxx</sup> Vijay Kunadian et al., « Outcomes in Patients with Cardiogenic Shock Following Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era: An Analysis from the BCIS Database (British Cardiovascular Intervention Society) », *JACC. Cardiovascular Interventions* 7, n° 12 (décembre 2014): 1374-85, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.017>.

<sup>lxxxii</sup> Harjola et al., « Clinical Picture and Risk Prediction of Short-Term Mortality in Cardiogenic Shock »; Lynn A. Sleeper et al., « A Severity Scoring System for Risk Assessment of Patients with Cardiogenic Shock: A Report from the SHOCK Trial and Registry », *American Heart Journal* 160, n° 3 (septembre 2010): 443-50, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.024>.

<sup>lxxxiii</sup> Janine Pöss et al., « Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction », *Journal of the American College of Cardiology* 69, n° 15 (18 avril 2017): 1913-20, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.027>.

<sup>lxxxiiii</sup> Tehrani et al., « Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock »; Soo Jin Na et al., « Association Between Presence of a Cardiac Intensivist and Mortality in an Adult Cardiac Care Unit », *Journal of the American College of Cardiology* 68, n° 24 (20 décembre 2016): 2637-48, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.947>.

<sup>lxxxv</sup> Jeong Hoon Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From the RESCUE Registry », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 6 (juin 2021): e008141, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008141>; Benedikt N. Beer et al., « Early Risk Stratification in Patients with Cardiogenic Shock Irrespective of the Underlying Cause - the Cardiogenic Shock Score », *European Journal of Heart Failure*, 4 février 2022, <https://doi.org/10.1002/ejhf.2449>.

<sup>lxxxvi</sup> Jason N. Katz et al., « Predictors of 30-Day Mortality in Patients with Refractory Cardiogenic Shock Following Acute Myocardial Infarction despite a Patent Infarct Artery », *American Heart Journal* 158, n° 4 (octobre 2009): 680-87, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.005>; Benedikt N. Beer et al., « Early Risk Stratification in Patients with Cardiogenic Shock Irrespective of the Underlying Cause - the Cardiogenic Shock Score », *European Journal of Heart Failure*, 4 février 2022, <https://doi.org/10.1002/ejhf.2449>; A. Reshad Garan et al., « Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality », *JACC. Heart Failure* 8, n° 11 (novembre 2020): 903-13, <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.08.012>.

<sup>lxxxvii</sup> Benedikt N. Beer et al., « Early Risk Stratification in Patients with Cardiogenic Shock Irrespective of the Underlying Cause - the Cardiogenic Shock Score », *European Journal of Heart Failure*, 4 février 2022, <https://doi.org/10.1002/ejhf.2449>; Xin Li et al., « Predictors of In-Hospital Mortality among Cardiogenic Shock Patients. Prognostic and Therapeutic Implications », *International Journal of Cardiology* 224 (1 décembre 2016): 114-18, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.019>.

<sup>lxxxviii</sup> Jeong Hoon Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From the RESCUE Registry », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 6 (juin 2021): e008141, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008141>.

<sup>lxxxix</sup> Janine Pöss et al., « Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction », *Journal of the American College of Cardiology* 69, n° 15 (18 avril 2017): 1913-20, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.027>.

<sup>lxxxix</sup> Anu Kataja et al., « Altered Mental Status Predicts Mortality in Cardiogenic Shock - Results from the CardShock Study », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 7, n° 1 (février 2018): 38-44, <https://doi.org/10.1177/2048872617702505>.

<sup>xc</sup> Anu Kataja et al., « Altered Mental Status Predicts Mortality in Cardiogenic Shock - Results from the CardShock Study », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 7, n° 1 (février 2018): 38-44, <https://doi.org/10.1177/2048872617702505>.

<sup>xc1</sup> Tuukka Tarvasmäki et al., « Acute Kidney Injury in Cardiogenic Shock: Definitions, Incidence, Haemodynamic Alterations, and Mortality », *European Journal of Heart Failure* 20, n° 3 (mars 2018): 572-81, <https://doi.org/10.1002/ejhf.958>.

<sup>xcii</sup> Mitchell Padkins et al., « Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury Stratified by Cardiogenic Shock Severity », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 98, n° 2 (1 août 2021): 330-40, <https://doi.org/10.1002/ccd.29692>.

<sup>xciii</sup> Jeong Hoon Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From the RESCUE Registry », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 6 (juin 2021): e008141, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008141>; Janine Pöss et al., « Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction », *Journal of the American College of Cardiology* 69, n° 15 (18 avril 2017): 1913-20, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.027>; Veli-Pekka Harjola et al., « Clinical Picture and Risk Prediction of Short-Term Mortality in Cardiogenic Shock », *European Journal of Heart Failure* 17, n° 5 (mai 2015): 501-9, <https://doi.org/10.1002/ejhf.260>; Lynn A. Sleeper et al., « A Severity Scoring System for Risk Assessment of Patients with Cardiogenic Shock: A Report from the SHOCK Trial and Registry », *American Heart Journal* 160, n° 3 (septembre 2010): 443-50, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.024>.

<sup>xciv</sup> Tuukka Tarvasmäki et al., « Acute Kidney Injury in Cardiogenic Shock: Definitions, Incidence, Haemodynamic Alterations, and Mortality », *European Journal of Heart Failure* 20, n° 3 (mars 2018): 572-81, <https://doi.org/10.1002/ejhf.958>.

<sup>xcv</sup> Toni Jäntti et al., « Frequency and Prognostic Significance of Abnormal Liver Function Tests in Patients With Cardiogenic Shock », *The American Journal of Cardiology* 120, n° 7 (1 octobre 2017): 1090-97, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.049>.

<sup>xcvi</sup> Xin Li et al., « Predictors of In-Hospital Mortality among Cardiogenic Shock Patients. Prognostic and Therapeutic Implications », *International Journal of Cardiology* 224 (1 décembre 2016): 114-18, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.019>; Janine Pöss et al., « Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction », *Journal of the American College of Cardiology* 69, n° 15 (18 avril 2017): 1913-20, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.027>; Benedikt N. Beer et al., « Early Risk Stratification in Patients with Cardiogenic Shock Irrespective of the Underlying Cause - the Cardiogenic Shock Score », *European Journal of Heart Failure*, 4 février 2022, <https://doi.org/10.1002/ejhf.2449>.

<sup>xcvii</sup> Benedikt N. Beer et al., « Early Risk Stratification in Patients with Cardiogenic Shock Irrespective of the Underlying Cause - the Cardiogenic Shock Score », *European Journal of Heart Failure*, 4 février 2022, <https://doi.org/10.1002/ejhf.2449>.

<sup>xcviii</sup> Jacob C. Jentzer et al., « Laboratory Markers of Acidosis and Mortality in Cardiogenic Shock: Developing a Definition of Hemometabolic Shock », *Shock (Augusta, Ga.)* 57, n° 1 (1 janvier 2022): 31-40, <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001812>.

<sup>xcix</sup> Tehrani et al., « Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock ».

<sup>c</sup> Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>; Benedikt N. Beer et al., « Early Risk Stratification in Patients with Cardiogenic Shock Irrespective of the Underlying Cause - the Cardiogenic Shock Score », *European Journal of Heart Failure*, 4 février 2022, <https://doi.org/10.1002/ejhf.2449>; Veli-Pekka Harjola et al., « Clinical Picture and Risk Prediction of Short-Term Mortality in Cardiogenic Shock », *European Journal of Heart Failure* 17, n° 5 (mai 2015): 501-9, <https://doi.org/10.1002/ejhf.260>.

<sup>ci</sup> Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>; Lynn A. Sleeper et al., « A Severity Scoring System for Risk Assessment of Patients with Cardiogenic Shock: A Report from the SHOCK Trial and

Registry », *American Heart Journal* 160, n° 3 (septembre 2010): 443-50, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.024>.

<sup>cii</sup> Garan et al., « Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality »; Thayer et al., « Invasive Hemodynamic Assessment and Classification of In-Hospital Mortality Risk Among Patients With Cardiogenic Shock »; Jacob C. Jentzer et al., « Noninvasive Hemodynamic Assessment of Shock Severity and Mortality Risk Prediction in the Cardiac Intensive Care Unit », *JACC. Cardiovascular Imaging* 14, n° 2 (février 2021): 321-32, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.038>.

<sup>ciii</sup> A. Reshad Garan et al., « Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality », *JACC. Heart Failure* 8, n° 11 (novembre 2020): 903-13, <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.08.012>.

<sup>civ</sup> Mir B. Basir et al., « Improved Outcomes Associated with the Use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 93, n° 7 (1 juin 2019): 1173-83, <https://doi.org/10.1002/ccd.28307>; Behnam N. Tehrani et al., « Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock », *Journal of the American College of Cardiology* 73, n° 13 (9 avril 2019): 1659-69, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.084>.

<sup>cv</sup> Jeong Hoon Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From the RESCUE Registry », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 6 (juin 2021): e008141, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008141>; Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENDSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>; Jason N. Katz et al., « Predictors of 30-Day Mortality in Patients with Refractory Cardiogenic Shock Following Acute Myocardial Infarction despite a Patent Infarct Artery », *American Heart Journal* 158, n° 4 (octobre 2009): 680-87, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.005>; Katherine L. Thayer et al., « Invasive Hemodynamic Assessment and Classification of In-Hospital Mortality Risk Among Patients With Cardiogenic Shock », *Circulation. Heart Failure* 13, n° 9 (septembre 2020): e007099, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007099>.

<sup>cvi</sup> Vijay Kunadian et al., « Outcomes in Patients with Cardiogenic Shock Following Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era: An Analysis from the BCIS Database (British Cardiovascular Intervention Society) », *JACC. Cardiovascular Interventions* 7, n° 12 (décembre 2014): 1374-85, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.017>; Jeong Hoon Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From the RESCUE Registry », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 6 (juin 2021): e008141, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008141>.

<sup>cvi</sup> Jeong Hoon Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From the RESCUE Registry », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 6 (juin 2021): e008141, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008141>; Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENDSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.

<sup>cvi</sup> Vijay Kunadian et al., « Outcomes in Patients with Cardiogenic Shock Following Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era: An Analysis from the BCIS Database (British Cardiovascular Intervention Society) », *JACC. Cardiovascular Interventions* 7, n° 12 (décembre 2014): 1374-85, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.017>; Katherine L. Thayer et al., « Invasive Hemodynamic Assessment and Classification of In-Hospital Mortality Risk Among Patients With Cardiogenic Shock », *Circulation. Heart Failure* 13, n° 9 (septembre 2020): e007099, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007099>; Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENDSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.

<sup>cix</sup> Behnam N. Tehrani et al., « Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock », *Journal of the American College of Cardiology* 73, n° 13 (9 avril 2019): 1659-69, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.084>.

- <sup>cx</sup> Mir B. Basir et al., « Improved Outcomes Associated with the Use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 93, n° 7 (1 juin 2019): 1173-83, <https://doi.org/10.1002/ccd.28307>.
- <sup>cxii</sup> Jérôme Fagot et al., « Early Evaluation of Patients on Axial Flow Pump Support for Refractory Cardiogenic Shock Is Associated with Left Ventricular Recovery », *Journal of Clinical Medicine* 9, n° 12 (21 décembre 2020), <https://doi.org/10.3390/jcm9124130>.
- <sup>cxiii</sup> Harjola et al., « Clinical Picture and Risk Prediction of Short-Term Mortality in Cardiogenic Shock ».
- <sup>cxiii</sup> Pöss et al., « Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction »; Anne Freund et al., « Comparison of Risk Prediction Models in Infarct-Related Cardiogenic Shock », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 10, n° 8 (27 octobre 2021): 890-97, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab054>.
- <sup>cxiv</sup> Benedikt N. Beer et al., « Early Risk Stratification in Patients with Cardiogenic Shock Irrespective of the Underlying Cause - the Cardiogenic Shock Score », *European Journal of Heart Failure*, 4 février 2022, <https://doi.org/10.1002/ejhf.2449>.
- <sup>cxv</sup> Xin Li et al., « Predictors of In-Hospital Mortality among Cardiogenic Shock Patients. Prognostic and Therapeutic Implications », *International Journal of Cardiology* 224 (1 décembre 2016): 114-18, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.019>.
- <sup>cxvi</sup> Ayman Samman-Tahhan et al., « INTERMACS Profiles and Outcomes Among Non-Inotrope-Dependent Outpatients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction », *JACC. Heart Failure* 6, n° 9 (septembre 2018): 743-53, <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.018>.
- <sup>cxvii</sup> Benedikt N. Beer et al., « Early Risk Stratification in Patients with Cardiogenic Shock Irrespective of the Underlying Cause - the Cardiogenic Shock Score », *European Journal of Heart Failure*, 4 février 2022, <https://doi.org/10.1002/ejhf.2449>; Benedikt Schrage et al., « Application of the SCAI Classification in a Cohort of Patients with Cardiogenic Shock », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 96, n° 3 (1 septembre 2020): E213-19, <https://doi.org/10.1002/ccd.28707>; Jacob C. Jentzer et al., « Cardiogenic Shock Classification to Predict Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit », *Journal of the American College of Cardiology* 74, n° 17 (29 octobre 2019): 2117-28, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.077>; David A. Baran et al., « Prospective Validation of the SCAI Shock Classification: Single Center Analysis », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 96, n° 7 (décembre 2020): 1339-47, <https://doi.org/10.1002/ccd.29319>; Jacob C. Jentzer et al., « Admission Society for Cardiovascular Angiography and Intervention Shock Stage Stratifies Post-Discharge Mortality Risk in Cardiac Intensive Care Unit Patients », *American Heart Journal* 219 (janvier 2020): 37-46, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.10.012>.
- <sup>cxviii</sup> Srihari S. Naidu et al., « SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This Statement Was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021 », *Journal of the American College of Cardiology* 79, n° 9 (8 mars 2022): 933-46, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018>.
- <sup>cxix</sup> Elric Zweck et al., « Phenotyping Cardiogenic Shock », *Journal of the American Heart Association* 10, n° 14 (20 juillet 2021): e020085, <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020085>.
- <sup>cxx</sup> Jacob C. Jentzer et al., « Validation of Cardiogenic Shock Phenotypes in a Mixed Cardiac Intensive Care Unit Population », *Catheterization and Cardiovascular Interventions* n/a, n° n/a, consulté le 14 mars 2022, <https://doi.org/10.1002/ccd.30103>.
- <sup>cxix</sup> Srihari S. Naidu et al., « SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This Statement Was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021 », *Journal of the American College of Cardiology* 79, n° 9 (8 mars 2022): 933-46, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018>.

- <sup>cxxii</sup> Alexandre Mebazaa et al., « Recommendations on Pre-Hospital & Early Hospital Management of Acute Heart Failure: A Consensus Paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine », *European Journal of Heart Failure* 17, n° 6 (juin 2015): 544-58, <https://doi.org/10.1002/ejhf.289>.
- <sup>cxxiii</sup> Srihari S. Naidu et al., « SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This Statement Was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021 », *Journal of the American College of Cardiology* 79, n° 9 (8 mars 2022): 933-46, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018>.
- <sup>cxxiv</sup> Srihari S. Naidu et al., « SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This Statement Was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021 », *Journal of the American College of Cardiology* 79, n° 9 (8 mars 2022): 933-46, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018>.
- <sup>cxxv</sup> David A. Baran et al., « SCAI Clinical Expert Consensus Statement on the Classification of Cardiogenic Shock: This Document Was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019 », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 94, n° 1 (1 juillet 2019): 29-37, <https://doi.org/10.1002/ccd.28329>; Srihari S. Naidu et al., « SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This Statement Was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021 », *Journal of the American College of Cardiology* 79, n° 9 (8 mars 2022): 933-46, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018>; Clément Delmas et al., « Design and Preliminary Results of FRENSHOCK 2016: A Prospective Nationwide Multicentre Registry on Cardiogenic Shock », *Archives of Cardiovascular Diseases* 112, n° 5 (mai 2019): 343-53, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.02.001>.
- <sup>cxxvi</sup> Borja Ibanez et al., « 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) », *European Heart Journal* 39, n° 2 (7 janvier 2018): 119-77, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
- <sup>cxxvii</sup> Harmony R. Reynolds et Judith S. Hochman, « Cardiogenic Shock: Current Concepts and Improving Outcomes », *Circulation* 117, n° 5 (5 février 2008): 686-97, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613596>.
- <sup>cxxviii</sup> Pablo Mercado et al., « Transthoracic Echocardiography: An Accurate and Precise Method for Estimating Cardiac Output in the Critically Ill Patient », *Critical Care (London, England)* 21, n° 1 (9 juin 2017): 136, <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1737-7>.
- <sup>cxxix</sup> Patrizio Lancellotti et al., « Echo-Doppler Estimation of Left Ventricular Filling Pressure: Results of the Multicentre EACVI Euro-Filling Study », *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging* 18, n° 9 (1 septembre 2017): 961-68, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex067>.
- <sup>cxxx</sup> Mélanie Gaubert et al., « Doppler Echocardiography for Assessment of Systemic Vascular Resistances in Cardiogenic Shock Patients », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 9, n° 2 (mars 2020): 102-7, <https://doi.org/10.1177/2048872618795514>.
- <sup>cxxxi</sup> Aurélien Buessler et al., « Accuracy of Several Lung Ultrasound Methods for the Diagnosis of Acute Heart Failure in the ED: A Multicenter Prospective Study », *Chest* 157, n° 1 (janvier 2020): 99-110, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.07.017>.

- <sup>cxxxii</sup> Tahar Chouihed et al., « Lung Ultrasound: A Diagnostic and Prognostic Tool at Every Step in the Pathway of Care for Acute Heart Failure », *The American Journal of Emergency Medicine* 34, n° 3 (mars 2016): 656-57, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.12.030>; Nicolas Girerd et al., « Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey », *JACC. Heart Failure* 6, n° 4 (avril 2018): 273-85, <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.023>.
- <sup>cxxxiii</sup> Laurent Bonello 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 », *Archives of Cardiovascular Diseases* 111, n° 10 (octobre 2018): 601-12, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.03.008>; Andreas Schäfer et al., « Clinical Scenarios for Use of Transvalvular Microaxial Pumps in Acute Heart Failure and Cardiogenic Shock - A European Experienced Users Working Group Opinion », *International Journal of Cardiology* 291 (15 septembre 2019): 96-104, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.044>; Alexandre Mebazaa et al., « Management of Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction », *Intensive Care Medicine* 44, n° 6 (juin 2018): 760-73, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5214-9>.
- <sup>cxxxiv</sup> Mebazaa et al., « Management of Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction »; Sean van Diepen, Jason N. Katz, Nancy M. Albert, Timothy D. Henry, Alice K. Jacobs, Navin K. Kapur, Ahmet Kilic, Venu Menon, E. Magnus Ohman, Nancy K. Sweitzer, Holger Thiele, Jeffrey B. Washam, et Mauricio G. Cohen, « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017), <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>; Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », août 2020; Bonello et al., « Mechanical Circulatory Support in Patients with Cardiogenic Shock in Intensive Care Units ».
- <sup>cxxxv</sup> Theresa A. McDonagh et al., « 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure », *European Heart Journal* 42, n° 36 (21 septembre 2021): 3599-3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- <sup>cxxxvi</sup> Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>; van Diepen, Katz, Albert, Henry, Jacobs, Kapur, Kilic, Menon, Ohman, Sweitzer, Thiele, Washam, et Cohen, « Contemporary Management of Cardiogenic Shock ».
- <sup>cxxxvii</sup> Sean van Diepen et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017), <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.
- <sup>cxxxviii</sup> Borja Ibanez et al., « 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) », *European Heart Journal* 39, n° 2 (7 janvier 2018): 119-77, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
- <sup>cxxxix</sup> Alexandre Mebazaa et al., « Management of Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction », *Intensive Care Medicine* 44, n° 6 (juin 2018): 760-73, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5214-9>; Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>.
- <sup>cxl</sup> A. Reshad Garan et al., « Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality », *JACC. Heart Failure* 8, n° 11 (novembre 2020): 903-13, <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.08.012>; Katherine L. Thayer et al., « Invasive Hemodynamic Assessment and Classification of In-Hospital Mortality Risk Among Patients With Cardiogenic Shock », *Circulation. Heart Failure* 13, n° 9 (septembre 2020): e007099, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007099>.
- <sup>cxli</sup> Behnam N. Tehrani et al., « Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock », *Journal of the American College of Cardiology* 73, n° 13 (9 avril 2019): 1659-69, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.084>.

- <sup>cxlii</sup> Tanveer Rab et al., « Cardiac Shock Care Centers: JACC Review Topic of the Week », *Journal of the American College of Cardiology* 72, n° 16 (16 octobre 2018): 1972-80, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.074>; Ivan D. Hanson et al., « SCAI Shock Classification in Acute Myocardial Infarction: Insights from the National Cardiogenic Shock Initiative », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 96, n° 6 (novembre 2020): 1137-42, <https://doi.org/10.1002/ccd.29139>.
- <sup>cxliii</sup> Alex Reyentovich, Maya H. Barghash, et Judith S. Hochman, « Management of Refractory Cardiogenic Shock », *Nature Reviews. Cardiology* 13, n° 8 (août 2016): 481-92, <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.96>.
- <sup>cxliv</sup> Sean van Diepen et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017), <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>; Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>; Laurent Bonello 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 », *Archives of Cardiovascular Diseases* 111, n° 10 (octobre 2018): 601-12, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.03.008>.
- <sup>cxlv</sup> J. S. Hochman et al., « One-Year Survival Following Early Revascularization for Cardiogenic Shock », *JAMA* 285, n° 2 (10 janvier 2001): 190-92, <https://doi.org/10.1001/jama.285.2.190>.
- <sup>cxlvi</sup> Jean-Philippe Collet et al., « 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation », *European Heart Journal*, 29 août 2020, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>; Ibanez et al., « 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation ».
- <sup>cxlvii</sup> Sripal Bangalore et al., « Outcomes with Invasive vs Conservative Management of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction », *The American Journal of Medicine* 128, n° 6 (juin 2015): 601-8, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.12.009>.
- <sup>cxlviii</sup> Alexandre Mebazaa et al., « Management of Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction », *Intensive Care Medicine* 44, n° 6 (juin 2018): 760-73, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5214-9>; Borja Ibanez et al., « 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) », *European Heart Journal* 39, n° 2 (7 janvier 2018): 119-77, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
- <sup>cxlix</sup> Borja Ibanez et al., « 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) », *European Heart Journal* 39, n° 2 (7 janvier 2018): 119-77, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
- <sup>cl</sup> Dhaval Kolte et al., « Trends in Coronary Angiography, Revascularization, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Non-ST-Elevation Myocardial Infarction », *The American Journal of Cardiology* 117, n° 1 (1 janvier 2016): 1-9, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.006>; Nadia Aissaoui et al., « Improved Outcome of Cardiogenic Shock at the Acute Stage of Myocardial Infarction: A Report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries », *European Heart Journal* 33, n° 20 (octobre 2012): 2535-43, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs264>; Sripal Bangalore et al., « Outcomes with Invasive vs Conservative Management of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction », *The American Journal of Medicine* 128, n° 6 (juin 2015): 601-8, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.12.009>.
- <sup>cli</sup> J. S. Hochman et al., « Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock », *The New England Journal of Medicine* 341, n° 9 (août 1999): 625-34, <https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410901>; Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock »; Vijay Kunadian et al.,

---

« Outcomes in Patients with Cardiogenic Shock Following Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era: An Analysis from the BCIS Database (British Cardiovascular Intervention Society) », *JACC. Cardiovascular Interventions* 7, n° 12 (décembre 2014): 1374-85, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.017>.

<sup>clii</sup> J. S. Hochman et al., « Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock », *The New England Journal of Medicine* 341, n° 9 (août 1999): 625-34, <https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410901>.

<sup>cliii</sup> G. Heusch, « Heart Rate in the Pathophysiology of Coronary Blood Flow and Myocardial Ischaemia: Benefit from Selective Bradycardic Agents », *British Journal of Pharmacology* 153, n° 8 (avril 2008): 1589-1601, <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707673>.

<sup>cliv</sup> Heusch.

<sup>clv</sup> Holger Thiele et al., « PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock », *The New England Journal of Medicine* 377, n° 25 (21 décembre 2017): 2419-32, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261>.

<sup>clvi</sup> Holger Thiele et al., « One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock », *The New England Journal of Medicine* 379, n° 18 (1 novembre 2018): 1699-1710, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808788>; Holger Thiele et al., « PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock », *The New England Journal of Medicine* 377, n° 25 (21 décembre 2017): 2419-32, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261>.

<sup>clvii</sup> Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>; Theresa A. McDonagh et al., « 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure », *European Heart Journal* 42, n° 36 (21 septembre 2021): 3599-3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.

<sup>clviii</sup> Rohan Khera et al., « Revascularization Practices and Outcomes in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Who Presented With Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock in the US, 2009-2018 », *JAMA Internal Medicine* 180, n° 10 (1 octobre 2020): 1317-27, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3276>.

<sup>clix</sup> Piotr Ponikowski et al., « 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC », *European Heart Journal* 37, n° 27 (14 juillet 2016): 2129-2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

<sup>clx</sup> Kim Volle et al., « Successful Reversal of Severe Tachycardia-Induced Cardiomyopathy with Cardiogenic Shock by Urgent Rhythm or Rate Control: Only Rhythm and Rate Matter », *Journal of Clinical Medicine* 10, n° 19 (29 septembre 2021): 4504, <https://doi.org/10.3390/jcm10194504>.

<sup>clxi</sup> Helmut Baumgartner et al., « 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease », *European Heart Journal* 38, n° 36 (21 septembre 2017): 2739-91, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>.

<sup>clxii</sup> John B. Chambers et al., « Standards Defining a “Heart Valve Centre”: ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint », *European Heart Journal* 38, n° 28 (21 juillet 2017): 2177-83, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx370>.

<sup>clxiii</sup> Nicolas Debry et al., « Urgent Balloon Aortic Valvuloplasty in Patients with Cardiogenic Shock Related to Severe Aortic Stenosis: Time Matters », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 14, n° 5 (3 août 2018): e519-25, <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00029>.

<sup>clxiv</sup> Christian Frerker et al., « Emergency Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Cardiogenic Shock Due to Acutely Decompensated Aortic Stenosis », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11, n° 13 (20 avril 2016): 1530-36, [https://doi.org/10.4244/EIJY15M03\\_03](https://doi.org/10.4244/EIJY15M03_03).

<sup>clxv</sup> Richard G. Jung et al., « Transcatheter Mitral Valve Repair in Cardiogenic Shock and Mitral Regurgitation: A Patient-Level, Multicenter Analysis », *JACC. Cardiovascular Interventions* 14, n° 1 (11 janvier 2021): 1-11, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.08.037>.



- <sup>clxvi</sup> Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.
- <sup>clxvii</sup> Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>; Alexandre Mebazaa et al., « Management of Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction », *Intensive Care Medicine* 44, n° 6 (juin 2018): 760-73, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5214-9>.
- <sup>clxviii</sup> Sean van Diepen et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017), <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.
- <sup>clxix</sup> Theresa A. McDonagh et al., « 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure », *European Heart Journal* 42, n° 36 (21 septembre 2021): 3599-3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>; Jean-Philippe Collet et al., « 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation », *European Heart Journal*, 29 août 2020, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
- <sup>clxx</sup> Borja Ibanez et al., « 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) », *European Heart Journal* 39, n° 2 (7 janvier 2018): 119-77, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
- <sup>clxxi</sup> Mari Hongisto et al., « Levels of Growth Differentiation Factor 15 and Early Mortality Risk Stratification in Cardiogenic Shock », *Journal of Cardiac Failure* 25, n° 11 (novembre 2019): 894-901, <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.07.003>; Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>; Jeong Hoon Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From the RESCUE Registry », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 6 (juin 2021): e008141, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008141>.
- <sup>clxxii</sup> Mari Hongisto et al., « Use of Noninvasive and Invasive Mechanical Ventilation in Cardiogenic Shock: A Prospective Multicenter Study », *International Journal of Cardiology* 230 (1 mars 2017): 191-97, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.175>.
- <sup>clxxiii</sup> Sean van Diepen et al., « Association Between Delays in Mechanical Ventilation Initiation and Mortality in Patients With Refractory Cardiogenic Shock », *JAMA Cardiology* 5, n° 8 (1 août 2020): 965-67, <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1274>.
- <sup>clxxiv</sup> Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>; Jeong Hoon Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From the RESCUE Registry », *Circulation. Heart Failure* 14, n° 6 (juin 2021): e008141, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008141>.
- <sup>clxxv</sup> Sean van Diepen et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017), <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.
- <sup>clxxvi</sup> Bruno Levy et al., « Experts' Recommendations for the Management of Adult Patients with Cardiogenic Shock », *Annals of Intensive Care* 5, n° 1 (décembre 2015): 52, <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0052-1>.
- <sup>clxxvii</sup> Rebecca Mathew et al., « Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock », *The New England Journal of Medicine* 385, n° 6 (5 août 2021): 516-25, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026845>.
- <sup>clxxviii</sup> Clément Delmas et al., « Predictive Factors for Long-Term Mortality in Miscellaneous Cardiogenic Shock: Protective Role of Beta-Blockers at Admission », *Archives of Cardiovascular Diseases* 112, n° 12 (décembre 2019): 738-47, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.04.004>.

- 
- <sup>clxxxix</sup> Pietro Di Santo et al., « Impact of Baseline Beta-Blocker Use on Inotrope Response and Clinical Outcomes in Cardiogenic Shock: A Subgroup Analysis of the DOREMI Trial », *Critical Care (London, England)* 25, n° 1 (10 août 2021): 289, <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03706-2>.
- <sup>clxxx</sup> Dimitrios Farmakis et al., « Levosimendan beyond Inotropy and Acute Heart Failure: Evidence of Pleiotropic Effects on the Heart and Other Organs: An Expert Panel Position Paper », *International Journal of Cardiology* 222 (1 novembre 2016): 303-12, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.202>.
- <sup>clxxxii</sup> Joerg T. Fuhrmann et al., « Levosimendan Is Superior to Enoximone in Refractory Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction », *Critical Care Medicine* 36, n° 8 (août 2008): 2257-66, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181809846>.
- <sup>clxxxiii</sup> M. Fang, H. Cao, et Z. Wang, « Levosimendan in Patients with Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction: A Meta-Analysis », *Medicina Intensiva* 42, n° 7 (octobre 2018): 409-15, <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.08.009>.
- <sup>clxxxiii</sup> Guokai Shang et al., « Effects of Levosimendan on Patients with Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials », *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions* 17, n° 6 (décembre 2017): 453-63, <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0237-0>.
- <sup>clxxxiv</sup> Bruno Levy et al., « Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction », *Journal of the American College of Cardiology* 72, n° 2 (10 juillet 2018): 173-82, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.051>; Levy et al., « Experts' Recommendations for the Management of Adult Patients with Cardiogenic Shock »; Bruno Levy et al., « Comparison of Norepinephrine-Dobutamine to Epinephrine for Hemodynamics, Lactate Metabolism, and Organ Function Variables in Cardiogenic Shock. A Prospective, Randomized Pilot Study », *Critical Care Medicine* 39, n° 3 (mars 2011): 450-55, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ffe0eb>; Alexandra Beurton et al., « Beneficial Effects of Norepinephrine Alone on Cardiovascular Function and Tissue Oxygenation in a Pig Model of Cardiogenic Shock », *Shock (Augusta, Ga.)* 46, n° 2 (août 2016): 214-18, <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000579>.
- <sup>clxxxv</sup> Yang et al., « Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Cardiogenic Shock »; Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock »; Kolte et al., « Trends in Coronary Angiography, Revascularization, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Non-ST-Elevation Myocardial Infarction ».
- <sup>clxxxvi</sup> Daniel De Backer et al., « Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock », *The New England Journal of Medicine* 362, n° 9 (4 mars 2010): 779-89, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907118>.
- <sup>clxxxvii</sup> Alexandra Beurton et al., « Beneficial Effects of Norepinephrine Alone on Cardiovascular Function and Tissue Oxygenation in a Pig Model of Cardiogenic Shock », *Shock (Augusta, Ga.)* 46, n° 2 (août 2016): 214-18, <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000579>.
- <sup>clxxxviii</sup> Clement Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.
- <sup>clxxxix</sup> Theresa A. McDonagh et al., « 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure », *European Heart Journal* 42, n° 36 (21 septembre 2021): 3599-3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>; Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>.
- <sup>exc</sup> Djillali Annane et al., « Norepinephrine plus Dobutamine versus Epinephrine Alone for Management of Septic Shock: A Randomized Trial », *Lancet (London, England)* 370, n° 9588 (25 août 2007): 676-84, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61344-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61344-0).
- <sup>exci</sup> Bruno Levy et al., « Comparison of Norepinephrine-Dobutamine to Epinephrine for Hemodynamics, Lactate Metabolism, and Organ Function Variables in Cardiogenic Shock. A Prospective, Randomized Pilot Study », *Critical Care Medicine* 39, n° 3 (mars 2011): 450-55, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ffe0eb>; Alexandra Beurton et al., « Beneficial Effects of Norepinephrine Alone on Cardiovascular Function and Tissue Oxygenation in a Pig Model of Cardiogenic Shock », *Shock (Augusta, Ga.)* 46, n° 2 (août 2016): 214-18, <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000579>.

- 
- <sup>cxcii</sup> Bruno Levy et al., « Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction », *Journal of the American College of Cardiology* 72, n° 2 (10 juillet 2018): 173-82, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.051>.
- <sup>cxci</sup> Valentine Léopold et al., « Epinephrine and Short-Term Survival in Cardiogenic Shock: An Individual Data Meta-Analysis of 2583 Patients », *Intensive Care Medicine* 44, n° 6 (juin 2018): 847-56, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5222-9>.
- <sup>cxci</sup> Wulfran Bougouin et al., « Epinephrine versus Norepinephrine in Cardiac Arrest Patients with Post-Resuscitation Shock », *Intensive Care Medicine* 48, n° 3 (mars 2022): 300-310, <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06608-7>.
- <sup>cxci</sup> Gad Cotter et al., « LINCIS: L-NAME (a NO Synthase Inhibitor) in the Treatment of Refractory Cardiogenic Shock: A Prospective Randomized Study », *European Heart Journal* 24, n° 14 (juillet 2003): 1287-95, [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00193-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00193-3).
- <sup>cxci</sup> The TRIUMPH Investigators\*, « Effect of Tilarginine Acetate in Patients With Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock The TRIUMPH Randomized Controlled Trial », *JAMA* 297, n° 15 (18 avril 2007): 1657-66, <https://doi.org/10.1001/jama.297.15.joc70035>.
- <sup>cxci</sup> Matthias Kohlhauser et al., « Therapeutic Hypothermia to Protect the Heart against Acute Myocardial Infarction », *Archives of Cardiovascular Diseases* 109, n° 12 (décembre 2016): 716-22, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.05.005>.
- <sup>cxci</sup> Stephan Schmidt-Schweda et al., « Moderate Hypothermia for Severe Cardiogenic Shock (COOL Shock Study I & II) », *Resuscitation* 84, n° 3 (mars 2013): 319-25, <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.09.034>.
- <sup>cxci</sup> {Citation}
- <sup>cc</sup> Bruno Levy et al., « Effect of Moderate Hypothermia vs Normothermia on 30-Day Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Receiving Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Randomized Clinical Trial », *JAMA* 327, n° 5 (1 février 2022): 442-53, <https://doi.org/10.1001/jama.2021.24776>.
- <sup>cci</sup> Levy et al.
- <sup>ccii</sup> Martin Manninger et al., « Mild Hypothermia (33°C) Increases the Inducibility of Atrial Fibrillation: An in Vivo Large Animal Model Study », *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE* 41, n° 7 (juillet 2018): 720-26, <https://doi.org/10.1111/pace.13351>.
- <sup>cciii</sup> Florian Prüller et al., « Impaired Aspirin-Mediated Platelet Function Inhibition in Resuscitated Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Therapeutic Hypothermia: A Prospective, Observational, Non-Randomized Single-Centre Study », *Annals of Intensive Care* 8, n° 1 (décembre 2018): 28, <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0366-x>.
- <sup>cciv</sup> François Bagate et al., « Prognostic Value of Relative Adrenal Insufficiency During Cardiogenic Shock: A Prospective Cohort Study With Long-Term Follow-Up », *Shock (Augusta, Ga.)* 47, n° 1 (janvier 2017): 86-92, <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000710>.
- <sup>ccv</sup> Mahir Karakas et al., « Single-Dose of Adrenergic versus Placebo in Acute Cardiogenic Shock (ACCOST-HH): An Investigator-Initiated, Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multicentre Trial », *The Lancet. Respiratory Medicine* 10, n° 3 (mars 2022): 247-54, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00439-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00439-2).
- <sup>ccvi</sup> Laura Evans et al., « Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021 », *Critical Care Medicine* 49, n° 11 (1 novembre 2021): 1974-82, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005357>.
- <sup>ccvii</sup> Tanveer Rab et al., « Cardiac Shock Care Centers: JACC Review Topic of the Week », *Journal of the American College of Cardiology* 72, n° 16 (16 octobre 2018): 1972-80, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.074>.
- <sup>ccviii</sup> Jean-Louis Vincent et al., « The Value of Blood Lactate Kinetics in Critically Ill Patients: A Systematic Review », *Critical Care (London, England)* 20, n° 1 (13 août 2016): 257, <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1403-5>.
- <sup>ccix</sup> Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>; Sean van Diepen et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017), <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.
- <sup>ccx</sup> Alex Reventovich, Maya H. Barghash, et Judith S. Hochman, « Management of Refractory Cardiogenic Shock », *Nature Reviews. Cardiology* 13, n° 8 (août 2016): 481-92, <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.96>.

- <sup>ccxi</sup> Clement Delmas et al., « Cardiogenic Shock Management: Still a Challenge and a Need for Large-Registry Data », *Archives of Cardiovascular Diseases* 110, n° 8-9 (septembre 2017): 433-38, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.03.002>.
- <sup>ccxii</sup> L. E. Samuels et al., « Pharmacological Criteria for Ventricular Assist Device Insertion Following Postcardiotomy Shock: Experience with the Abiomed BVS System », *Journal of Cardiac Surgery* 14, n° 4 (août 1999): 288-93, <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.1999.tb00996.x>.
- <sup>ccxiii</sup> Mir B. Basir et al., « Vasopressors Independently Associated with Mortality in Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 99, n° 3 (février 2022): 650-57, <https://doi.org/10.1002/ccd.29895>.
- <sup>ccxiv</sup> Alexandre Mebazaa et al., « Short-Term Survival by Treatment among Patients Hospitalized with Acute Heart Failure: The Global ALARM-HF Registry Using Propensity Scoring Methods », *Intensive Care Medicine* 37, n° 2 (février 2011): 290-301, <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2073-4>; Léopold et al., « Epinephrine and Short-Term Survival in Cardiogenic Shock ».
- <sup>ccxv</sup> Mir B. Basir et al., « Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock », *The American Journal of Cardiology*, décembre 2016, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.037>.
- <sup>ccxvi</sup> Alaide Chieffo et al., « Joint EAPCI/ACVC Expert Consensus Document on Percutaneous Ventricular Assist Devices », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 10, n° 5 (30 juin 2021): 570-83, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab015>.
- <sup>ccxvii</sup> Theresa A. McDonagh et al., « 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure », *European Heart Journal* 42, n° 36 (21 septembre 2021): 3599-3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- <sup>ccxviii</sup> Nir Uriel et al., « Mechanical Unloading in Heart Failure », *Journal of the American College of Cardiology* 72, n° 5 (31 juillet 2018): 569-80, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.038>.
- <sup>ccxix</sup> Alaide Chieffo et al., « Joint EAPCI/ACVC Expert Consensus Document on Percutaneous Ventricular Assist Devices », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 10, n° 5 (30 juin 2021): 570-83, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab015>.
- <sup>ccxx</sup> Holger Thiele et al., « Management of Cardiogenic Shock », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 17, n° 6 (27 août 2021): 2, <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-20-01296>.
- <sup>ccxxi</sup> Borja Ibanez et al., « 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) », *European Heart Journal* 39, n° 2 (7 janvier 2018): 119-77, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>; Theresa A. McDonagh et al., « 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure », *European Heart Journal* 42, n° 36 (21 septembre 2021): 3599-3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- <sup>ccxxii</sup> Alaide Chieffo et al., « Joint EAPCI/ACVC Expert Consensus Document on Percutaneous Ventricular Assist Devices », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 10, n° 5 (30 juin 2021): 570-83, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab015>.
- <sup>ccxxiii</sup> Alejandro Lemor et al., « Rates and Impact of Vascular Complications in Mechanical Circulatory Support », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 9 mars 2022, <https://doi.org/10.1002/ccd.30150>.
- <sup>ccxxiv</sup> Laurent Bonello et al., « Trials of Mechanical Circulatory Support with Percutaneous Axial Flow Pumps in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Mission Impossible? », *Archives of Cardiovascular Diseases* 113, n° 6-7 (juillet 2020): 448-60, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.02.001>.
- <sup>ccxxv</sup> Alaide Chieffo et al., « Joint EAPCI/ACVC Expert Consensus Document on Percutaneous Ventricular Assist Devices », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 10, n° 5 (30 juin 2021): 570-83, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab015>.
- <sup>ccxxvi</sup> Alaide Chieffo et al., « Joint EAPCI/ACVC Expert Consensus Document on Percutaneous Ventricular Assist Devices », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 10, n° 5 (30 juin 2021): 570-83, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab015>; Holger Thiele et al., « Management of

---

Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction: An Update 2019 », *European Heart Journal* 40, n° 32 (21 août 2019): 2671-83, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz363>.

<sup>ccxxxvii</sup> Atman P. Shah et al., « Clinical and Economic Effectiveness of Percutaneous Ventricular Assist Devices for High-Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention », *The Journal of Invasive Cardiology* 27, n° 3 (mars 2015): 148-54.

<sup>ccxxxviii</sup> Alexandre Le Guyader et al., « Budget Impact Associated with the Introduction of the Impella 5.0® Mechanical Circulatory Support Device for Cardiogenic Shock in France », *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR* 13 (2021): 53-63, <https://doi.org/10.2147/CEOR.S278269>.

<sup>ccxxxix</sup> Clément Delmas et al., « Budget Impact Analysis of Impella CP® Utilization in the Management of Cardiogenic Shock in France: A Health Economic Analysis », *Advances in Therapy* 39, n° 3 (mars 2022): 1293-1309, <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02040-5>.

<sup>ccxxx</sup> Holger Thiele et al., « Management of Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction: An Update 2019 », *European Heart Journal* 40, n° 32 (21 août 2019): 2671-83, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz363>.

<sup>ccxxxxi</sup> Chris J. Kapelios et al., « Counterpulsation: A Concept with a Remarkable Past, an Established Present and a Challenging Future », *International Journal of Cardiology* 172, n° 2 (15 mars 2014): 318-25, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.098>.

<sup>ccxxxii</sup> Roland Prondzinsky et al., « Intra-Aortic Balloon Counterpulsation in Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: The Prospective, Randomized IABP SHOCK Trial for Attenuation of Multiorgan Dysfunction Syndrome », *Critical Care Medicine* 38, n° 1 (janvier 2010): 152-60, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b78671>.

<sup>ccxxxiii</sup> Chris J. Kapelios et al., « Counterpulsation: A Concept with a Remarkable Past, an Established Present and a Challenging Future », *International Journal of Cardiology* 172, n° 2 (15 mars 2014): 318-25, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.098>.

<sup>ccxxxiv</sup> Holger Thiele et al., « Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock », *The New England Journal of Medicine* 367, n° 14 (4 octobre 2012): 1287-96, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410>.

<sup>ccxxxv</sup> Holger Thiele et al., « 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 (London, England)* 382, n° 9905 (novembre 2013): 1638-45, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61783-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61783-3).

<sup>ccxxxvi</sup> Krischan D. Sjauw et al., « A Systematic Review and Meta-Analysis of Intra-Aortic Balloon Pump Therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction: Should We Change the Guidelines? », *European Heart Journal* 30, n° 4 (février 2009): 459-68, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn602>; Yousif Ahmad et al., « Intra-Aortic Balloon Pump Therapy for Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis », *JAMA Internal Medicine* 175, n° 6 (juin 2015): 931-39, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0569>.

<sup>ccxxxvii</sup> Jean-Philippe Collet et al., « 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation », *European Heart Journal*, 29 août 2020, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>; Borja Ibanez et al., « 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) », *European Heart Journal* 39, n° 2 (7 janvier 2018): 119-77, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>; Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>.

<sup>ccxxxviii</sup> Borja Ibanez et al., « 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) », *European Heart Journal* 39, n° 2 (7 janvier 2018): 119-77, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>; Jean-Philippe Collet et al., « 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation », *European Heart Journal*, 29 août 2020, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.

<sup>ccxxxix</sup> Mariama Akodad et al., « Intra-Aortic Balloon Pump: Is the Technique Really Outdated? », *ESC Heart Failure* 7, n° 3 (juin 2020): 1025-30, <https://doi.org/10.1002/ehf2.12721>.

- <sup>ccxi</sup> Benoit Helleu et al., « Current Indications for the Intra-Aortic Balloon Pump: The CP-GARO Registry », *Archives of Cardiovascular Diseases* 111, n° 12 (décembre 2018): 739-48, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.03.011>.
- <sup>ccxli</sup> David A. Baran et al., « Differential Responses to Larger Volume Intra-Aortic Balloon Counterpulsation: Hemodynamic and Clinical Outcomes », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 92, n° 4 (1 octobre 2018): 703-10, <https://doi.org/10.1002/ccd.27387>.
- <sup>ccxliii</sup> Justin A. Fried et al., « Clinical and Hemodynamic Effects of Intra-Aortic Balloon Pump Therapy in Chronic Heart Failure Patients with Cardiogenic Shock », *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 37, n° 11 (novembre 2018): 1313-21, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.03.011>.
- <sup>ccxliiii</sup> Pichoy Danial et al., « Percutaneous versus Surgical Femoro-Femoral Venous-Arterial ECMO: A Propensity Score Matched Study », *Intensive Care Medicine* 44, n° 12 (décembre 2018): 2153-61, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5442-z>.
- <sup>ccxliv</sup> Richard Cheng et al., « Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treatment of Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest: A Meta-Analysis of 1,866 Adult Patients », *The Annals of Thoracic Surgery* 97, n° 2 (février 2014): 610-16, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.008>.
- <sup>ccxlv</sup> Nir Uriel et al., « Mechanical Unloading in Heart Failure », *Journal of the American College of Cardiology* 72, n° 5 (31 juillet 2018): 569-80, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.038>.
- <sup>ccxlvi</sup> Pavel Hála et al., « Increasing Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Flow Puts Higher Demands on Left Ventricular Work in a Porcine Model of Chronic Heart Failure », *Journal of Translational Medicine* 18, n° 1 (13 février 2020): 75, <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02250-x>.
- <sup>ccxlvii</sup> Petr Ostadal et al., « Increasing Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Flow Negatively Affects Left Ventricular Performance in a Porcine Model of Cardiogenic Shock », *Journal of Translational Medicine* 13 (15 août 2015): 266, <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0634-6>.
- <sup>ccxlviii</sup> Andreas Schäfer et al., « Clinical Scenarios for Use of Transvalvular Microaxial Pumps in Acute Heart Failure and Cardiogenic Shock - A European Experienced Users Working Group Opinion », *International Journal of Cardiology* 291 (15 septembre 2019): 96-104, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.044>.
- <sup>ccxlix</sup> Corstiaan A. den Uil et al., « Isolated Left Ventricular Failure Is a Predictor of Poor Outcome in Patients Receiving Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: LV Failure Predicts Poor Outcome in VA-ECMO. », *European Journal of Heart Failure* 19 (mai 2017): 104-9, <https://doi.org/10.1002/ejhf.853>.
- <sup>cccl</sup> Lauren K. Truby et al., « Incidence and Implications of Left Ventricular Distention During Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 63, n° 3 (juin 2017): 257-65, <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000553>.
- <sup>cccli</sup> Leopold Rupprecht et al., « Cardiac Decompression on Extracorporeal Life Support: A Review and Discussion of the Literature », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 59, n° 6 (décembre 2013): 547-53, <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182a4b2f6>.
- <sup>ccclii</sup> Leopold Rupprecht et al., « Cardiac Decompression on Extracorporeal Life Support: A Review and Discussion of the Literature », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 59, n° 6 (décembre 2013): 547-53, <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182a4b2f6>.
- <sup>cccliii</sup> Paolo Meani et al., « Modalities and Effects of Left Ventricle Unloading on Extracorporeal Life Support: A Review of the Current Literature: Modalities and Effects of Left Ventricle Unloading on Extracorporeal Life Support », *European Journal of Heart Failure* 19 (mai 2017): 84-91, <https://doi.org/10.1002/ejhf.850>; Enzo Lüsebrink et al., « Prevention and Treatment of Pulmonary Congestion in Patients Undergoing Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock », *European Heart Journal* 41, n° 38 (7 octobre 2020): 3753-61, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa547>.
- <sup>cccliv</sup> Thibaut Petroni et al., « Intra-Aortic Balloon Pump Effects on Macrocirculation and Microcirculation in Cardiogenic Shock Patients Supported by Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation\* », *Critical Care Medicine* 42, n° 9 (septembre 2014): 2075-82, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000410>.

- <sup>cclv</sup> Saraschandra Vallabhajosyula et al., « Concomitant Intra-Aortic Balloon Pump Use in Cardiogenic Shock Requiring Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation », *Circulation. Cardiovascular Interventions* 11, n° 9 (septembre 2018): e006930, <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006930>; Yongnan Li et al., « Effect of an Intra-Aortic Balloon Pump with Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation on Mortality of Patients with Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis† », *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 55, n° 3 (1 mars 2019): 395-404, <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy304>; Richard Cheng et al., « Lack of Survival Benefit Found With Use of Intra-aortic Balloon Pump in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pooled Experience of 1517 Patients », *The Journal of Invasive Cardiology* 27, n° 10 (octobre 2015): 453-58.
- <sup>cclvi</sup> Federico Pappalardo et al., « Concomitant Implantation of Impella® on Top of Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation May Improve Survival of Patients with Cardiogenic Shock: Impella® Improves Survival in Cardiogenic Shock », *European Journal of Heart Failure* 19, n° 3 (mars 2017): 404-12, <https://doi.org/10.1002/ejhf.668>.
- <sup>cclvii</sup> Benedikt Schrage et al., « Left Ventricular Unloading Is Associated With Lower Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Treated With Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From an International, Multicenter Cohort Study », *Circulation* 142, n° 22 (décembre 2020): 2095-2106, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048792>.
- <sup>cclviii</sup> Nicolas d'Ostrevy et al., « Transaortic Left Ventricular Unloading in VA-ECMO: The Transsubclavian Route », *The Annals of Thoracic Surgery* 108, n° 4 (octobre 2019): e269-70, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.01.080>.
- <sup>cclix</sup> Sarah Tepper et al., « Left Ventricular Unloading by Impella Device Versus Surgical Vent During Extracorporeal Life Support », *The Annals of Thoracic Surgery* 104, n° 3 (septembre 2017): 861-67, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.12.049>.
- <sup>cclx</sup> Alban-Elouen Baruteau et al., « Percutaneous Balloon Atrial Septostomy on Top of Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Results in Safe and Effective Left Heart Decompression », *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 7, n° 1 (février 2018): 70-79, <https://doi.org/10.1177/2048872616675485>.
- <sup>cclxi</sup> Mabel Chung et al., « Extracorporeal Membrane Oxygenation Use in Cardiogenic Shock: Impact of Age on In-Hospital Mortality, Length of Stay, and Costs », *Critical Care Medicine* 47, n° 3 (mars 2019): e214-21, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003631>; Yas Sanaiha et al., « Trends in Mortality and Resource Utilization for Extracorporeal Membrane Oxygenation in the United States: 2008-2014 », *Surgery* 165, n° 2 (février 2019): 381-88, <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.08.012>.
- <sup>cclxii</sup> Danial et al., « Percutaneous versus Surgical Femoro-Femoral Venous-Arterial ECMO »; Cheng et al., « Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treatment of Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest »; Suzanne de Waha et al., « Long-Term Prognosis after Extracorporeal Life Support in Refractory Cardiogenic Shock: Results from a Real-World Cohort », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11, n° 12 (mars 2016): 1363-71, <https://doi.org/10.4244/EIJV11I12A265>; Aidan J. C. Burrell et al., « Long-Term Survival of Adults with Cardiogenic Shock after Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation », *Journal of Critical Care* 30, n° 5 (octobre 2015): 949-56, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.022>; Matthieu Schmidt et al., « Predicting Survival after ECMO for Refractory Cardiogenic Shock: The Survival after Venous-Arterial-ECMO (SAVE)-Score », *European Heart Journal* 36, n° 33 (1 septembre 2015): 2246-56, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv194>.
- <sup>cclxiii</sup> Deepak Acharya et al., « Extracorporeal Membrane Oxygenation in Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: Analysis of the ELSO Registry », *Journal of the American College of Cardiology* 76, n° 8 (25 août 2020): 1001-2, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.062>.
- <sup>cclxiv</sup> Shreyas Venkataraman et al., « Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients with Fulminant Myocarditis: A Review of Contemporary Literature », *Medicina* 58, n° 2 (février 2022): 215, <https://doi.org/10.3390/medicina58020215>.
- <sup>cclxv</sup> Mariusz Kowalewski et al., « Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postcardiotomy Shock-Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry », *Critical Care Medicine* 49, n° 7 (1 juillet 2021): 1107-17, <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004922>.

- cclxvi Cameron Upchurch et al., « Extracorporeal Membrane Oxygenation Use in Poisoning: A Narrative Review with Clinical Recommendations », *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)* 59, n° 10 (octobre 2021): 877-87, <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1945082>.
- cclxvii Dagmar M. Ouweneel et al., « Extracorporeal Life Support during Cardiac Arrest and Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Intensive Care Medicine* 42, n° 12 (décembre 2016): 1922-34, <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4536-8>.
- cclxviii Maurice Rimmelink et al., « Effects of Left Ventricular Unloading by Impella Recover LP2.5 on Coronary Hemodynamics », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 70, n° 4 (1 octobre 2007): 532-37, <https://doi.org/10.1002/ccd.21160>.
- cclxix Koen D. Reesink et al., « Miniature Intracardiac Assist Device Provides More Effective Cardiac Unloading and Circulatory Support during Severe Left Heart Failure than Intraaortic Balloon Pumping », *Chest* 126, n° 3 (septembre 2004): 896-902, <https://doi.org/10.1378/chest.126.3.896>.
- cclxx Dai Kawashima et al., « Left Ventricular Mechanical Support with Impella Provides More Ventricular Unloading in Heart Failure than Extracorporeal Membrane Oxygenation », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 57, n° 3 (juin 2011): 169-76, <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e31820e121c>.
- cclxxi Navin K. Kapur et David C. Zisa, « Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) Fails to Solve the Haemodynamic Support Equation in Cardiogenic Shock », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11, n° 12 (mars 2016): 1337-39, <https://doi.org/10.4244/EIJV11I12A261>.
- cclxxii Annemarie E. Engström et al., « The Impella 2.5 and 5.0 Devices for ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Presenting with Severe and Profound Cardiogenic Shock: The Academic Medical Center Intensive Care Unit Experience », *Critical Care Medicine* 39, n° 9 (septembre 2011): 2072-79, <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821e89b5>.
- cclxxiii Nir Uriel et al., « Mechanical Unloading in Heart Failure », *Journal of the American College of Cardiology* 72, n° 5 (31 juillet 2018): 569-80, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.038>.
- cclxxiv Mir B. Basir et al., « Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock », *The American Journal of Cardiology*, décembre 2016, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.037>.
- cclxxv Jin M. Cheng et al., « Percutaneous Left Ventricular Assist Devices vs. Intra-Aortic Balloon Pump Counterpulsation for Treatment of Cardiogenic Shock: A Meta-Analysis of Controlled Trials », *European Heart Journal* 30, n° 17 (septembre 2009): 2102-8, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp292>.
- cclxxvi Peter Blom Jensen et al., « Single-Centre Experience with the Impella CP, 5.0 and RP in 109 Consecutive Patients with Profound Cardiogenic Shock », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 7, n° 1 (février 2018): 53-61, <https://doi.org/10.1177/2048872617743194>.
- cclxxvii Fagot et al., « Early Evaluation of Patients on Axial Flow Pump Support for Refractory Cardiogenic Shock Is Associated with Left Ventricular Recovery »; Jensen et al., « Single-Centre Experience with the Impella CP, 5.0 and RP in 109 Consecutive Patients with Profound Cardiogenic Shock ».
- cclxxviii Letizia F. Bertoldi et al., « Escalation and De-Escalation of Mechanical Circulatory Support in Cardiogenic Shock », *European Heart Journal Supplements: Journal of the European Society of Cardiology* 23, n° Suppl A (mars 2021): A35-40, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab007>; Jacob Eifer Møller et al., « Pump Flow Setting and Assessment of Unloading in Clinical Practice », *European Heart Journal Supplements: Journal of the European Society of Cardiology* 23, n° Suppl A (mars 2021): A23-26, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab004>.
- cclxxix Marco B. Ancona et al., « Device-Related Complications after Impella Mechanical Circulatory Support Implantation: An IMP-IT Observational Multicentre Registry Substudy », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 10, n° 9 (6 décembre 2021): 999-1006, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab051>.
- cclxxx Philippe Gaudard et al., « Management and Outcome of Patients Supported with Impella 5.0 for Refractory Cardiogenic Shock », *Critical Care (London, England)* 19 (9 octobre 2015): 363, <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1073-8>; Frederic Casassus et al., « The Use of Impella 2.5 in Severe



---

Refractory Cardiogenic Shock Complicating an Acute Myocardial Infarction », *Journal of Interventional Cardiology* 28, n° 1 (février 2015): 41-50, <https://doi.org/10.1111/joic.12172>.

<sup>ccclxxxii</sup> William W. O'Neill et al., « The Current Use of Impella 2.5 in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: Results from the USpella Registry », *Journal of Interventional Cardiology* 27, n° 1 (février 2014): 1-11, <https://doi.org/10.1111/joic.12080>.

<sup>ccclxxxiii</sup> Mir B. Basir et al., « Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock », *The American Journal of Cardiology*, décembre 2016, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.037>.

<sup>ccclxxxiii</sup> Mir B. Basir et al., « Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock », *The American Journal of Cardiology*, décembre 2016, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.037>.

<sup>ccclxxxiv</sup> Mir B. Basir et al., « Vasopressors Independently Associated with Mortality in Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 99, n° 3 (février 2022): 650-57, <https://doi.org/10.1002/ccd.29895>.

<sup>ccclxxxv</sup> Shelley A. Hall et al., « Use of a Percutaneous Temporary Circulatory Support Device as a Bridge to Decision during Acute Decompensation of Advanced Heart Failure », *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 37, n° 1 (janvier 2018): 100-106, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.09.020>.

<sup>ccclxxxvi</sup> Shiva K. Annamalai et al., « The Impella Microaxial Flow Catheter Is Safe and Effective for Treatment of Myocarditis Complicated by Cardiogenic Shock: An Analysis From the Global CVAD Registry », *Journal of Cardiac Failure* 24, n° 10 (octobre 2018): 706-10, <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.09.007>.

<sup>ccclxxxvii</sup> Uri Elkayam et al., « Use of Impella Heart Pump for Management of Women with Peripartum Cardiogenic Shock », *Clinical Cardiology* 42, n° 10 (octobre 2019): 974-81, <https://doi.org/10.1002/clc.23249>.

<sup>ccclxxxviii</sup> Clement Delmas et al., « Cardiogenic Shock Management: Still a Challenge and a Need for Large-Registry Data », *Archives of Cardiovascular Diseases* 110, n° 8-9 (septembre 2017): 433-38, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.03.002>; Laurent Bonello et al., « Trials of Mechanical Circulatory Support with Percutaneous Axial Flow Pumps in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Mission Impossible? », *Archives of Cardiovascular Diseases* 113, n° 6-7 (juillet 2020): 448-60, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.02.001>.

<sup>ccclxxxix</sup> Mina Karami et al., « Long-Term 5-Year Outcome of the Randomized IMPRESS in Severe Shock Trial: Percutaneous Mechanical Circulatory Support vs. Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction », *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 10, n° 9 (6 décembre 2021): 1009-15, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab060>.

<sup>ccxc</sup> Dagmar M. Ouweneel et al., « Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction », *Journal of the American College of Cardiology* 69, n° 3 (24 janvier 2017): 278-87, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.022>.

<sup>ccxci</sup> Delmas et al., « Cardiogenic Shock Management ».

<sup>ccxcii</sup> Benedikt Schrage et al., « Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock », *Circulation* 139, n° 10 (5 mars 2019): 1249-58, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614>.

<sup>ccxciii</sup> Nanna Junker Udesen et al., « Rationale and Design of DanGer Shock: Danish-German Cardiogenic Shock Trial », *American Heart Journal* 214 (août 2019): 60-68, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.04.019>.

<sup>ccxciv</sup> Garan et al., « Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality »; Thayer et al., « Invasive Hemodynamic Assessment and Classification of In-Hospital Mortality Risk Among Patients With Cardiogenic Shock ».

<sup>ccxcv</sup> Navin K. Kapur et al., « Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure », *Circulation* 136, n° 3 (18 juillet 2017): 314-26, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025290>.

- <sup>ccxcvi</sup> Navin K. Kapur et al., « Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure », *Circulation* 136, n° 3 (18 juillet 2017): 314-26, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025290>.
- <sup>ccxcvii</sup> Assad Haneya et al., « Temporary Percutaneous Right Ventricular Support Using a Centrifugal Pump in Patients with Postoperative Acute Refractory Right Ventricular Failure after Left Ventricular Assist Device Implantation », *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 41, n° 1 (janvier 2012): 219-23, <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.04.029>.
- <sup>ccxcviii</sup> Anson W. Cheung et al., « Short-Term Mechanical Circulatory Support for Recovery from Acute Right Ventricular Failure: Clinical Outcomes », *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 33, n° 8 (août 2014): 794-99, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.028>.
- <sup>ccxcix</sup> Mark B. Anderson et al., « Benefits of a Novel Percutaneous Ventricular Assist Device for Right Heart Failure: The Prospective RECOVER RIGHT Study of the Impella RP Device », *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 34, n° 12 (décembre 2015): 1549-60, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.018>.
- <sup>ccc</sup> Mark Anderson et al., « Outcomes of Patients with Right Ventricular Failure Requiring Short-Term Hemodynamic Support with the Impella RP Device », *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 37, n° 12 (décembre 2018): 1448-58, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.08.001>.
- <sup>ccci</sup> Mario Gramegna et al., « Impella RP Support in Refractory Right Ventricular Failure Complicating Acute Myocardial Infarction with Unsuccessful Right Coronary Artery Revascularization », *International Journal of Cardiology* 302 (1 mars 2020): 135-37, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.024>.
- <sup>ccci</sup> Nauman Khalid et al., « Adverse Events and Modes of Failure Related to Impella RP: Insights from the Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) Database », *Cardiovascular Revascularization Medicine: Including Molecular Interventions* 20, n° 6 (juin 2019): 503-6, <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.03.010>.
- <sup>ccci</sup> Jamila Kremer et al., « Temporary Right Ventricular Circulatory Support Following Right Ventricular Infarction: Results of a Groin-Free Approach », *ESC Heart Failure* 7, n° 5 (octobre 2020): 2853-61, <https://doi.org/10.1002/ehf2.12888>.
- <sup>ccci</sup> Estefania Oliveros et al., « Percutaneous Right Ventricular Assist Device Using the TandemHeart ProtekDuo: Real-World Experience », *The Journal of Invasive Cardiology* 33, n° 6 (juin 2021): E407-11; Bernice Badu et al., « A Dual-Lumen Percutaneous Cannula for Managing Refractory Right Ventricular Failure », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 66, n° 8 (août 2020): 915-21, <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001099>.
- <sup>cccv</sup> Ellie J. Coromilas et al., « Comparison of Percutaneous and Surgical Right Ventricular Assist Device Support After Durable Left Ventricular Assist Device Insertion », *Journal of Cardiac Failure* 25, n° 2 (février 2019): 105-13, <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.12.005>.
- <sup>cccv</sup> Michael Salna et al., « Novel Percutaneous Dual-Lumen Cannula-Based Right Ventricular Assist Device Provides Effective Support for Refractory Right Ventricular Failure after Left Ventricular Assist Device Implantation », *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 30, n° 4 (1 avril 2020): 499-506, <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz322>.
- <sup>cccv</sup> Bernice Badu et al., « A Dual-Lumen Percutaneous Cannula for Managing Refractory Right Ventricular Failure », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 66, n° 8 (août 2020): 915-21, <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001099>.
- <sup>cccv</sup> Jamila Kremer et al., « Temporary Right Ventricular Circulatory Support Following Right Ventricular Infarction: Results of a Groin-Free Approach », *ESC Heart Failure* 7, n° 5 (octobre 2020): 2853-61, <https://doi.org/10.1002/ehf2.12888>.
- <sup>cccv</sup> Ellie J. Coromilas et al., « Comparison of Percutaneous and Surgical Right Ventricular Assist Device Support After Durable Left Ventricular Assist Device Insertion », *Journal of Cardiac Failure* 25, n° 2 (février 2019): 105-13, <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.12.005>.
- <sup>cccv</sup> Bernice Badu et al., « A Dual-Lumen Percutaneous Cannula for Managing Refractory Right Ventricular Failure », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 66, n° 8 (août 2020): 915-21, <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001099>.

- <sup>ccccxi</sup> Michael Salna et al., « Novel Percutaneous Dual-Lumen Cannula-Based Right Ventricular Assist Device Provides Effective Support for Refractory Right Ventricular Failure after Left Ventricular Assist Device Implantation », *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 30, n° 4 (1 avril 2020): 499-506, <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz322>.
- <sup>ccccxii</sup> Bastian Schmack et al., « Results of Concomitant Groin-Free Percutaneous Temporary RVAD Support Using a Centrifugal Pump with a Double-Lumen Jugular Venous Cannula in LVAD Patients », *Journal of Thoracic Disease* 11, n° Suppl 6 (avril 2019): S913-20, <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.121>.
- <sup>ccccxiii</sup> Ellie J. Coromilas et al., « Comparison of Percutaneous and Surgical Right Ventricular Assist Device Support After Durable Left Ventricular Assist Device Insertion », *Journal of Cardiac Failure* 25, n° 2 (février 2019): 105-13, <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.12.005>.
- <sup>ccccxiv</sup> Ashwin K. Ravichandran et al., « Outcomes with the Tandem Protek Duo Dual-Lumen Percutaneous Right Ventricular Assist Device », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 64, n° 4 (août 2018): 570-72, <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000709>.<sup>ccccxv</sup> Ellie J. Coromilas et al., « Comparison of Percutaneous and Surgical Right Ventricular Assist Device Support After Durable Left Ventricular Assist Device Insertion », *Journal of Cardiac Failure* 25, n° 2 (février 2019): 105-13, <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.12.005>.
- <sup>ccccxvi</sup> Estefania Oliveros et al., « Percutaneous Right Ventricular Assist Device Using the TandemHeart ProtekDuo: Real-World Experience », *The Journal of Invasive Cardiology* 33, n° 6 (juin 2021):E407-11.
- <sup>ccccxvii</sup> Michael Salna et al., « Novel Percutaneous Dual-Lumen Cannula-Based Right Ventricular Assist Device Provides Effective Support for Refractory Right Ventricular Failure after Left Ventricular Assist Device Implantation », *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 30, n° 4 (1 avril 2020): 499-506, <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz322>; Bernice Badu et al., « A Dual-Lumen Percutaneous Cannula for Managing Refractory Right Ventricular Failure », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 66, n° 8 (août 2020): 915-21, <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001099>.
- <sup>ccccxviii</sup> Estefania Oliveros et al., « Percutaneous Right Ventricular Assist Device Using the TandemHeart ProtekDuo: Real-World Experience », *The Journal of Invasive Cardiology* 33, n° 6 (juin 2021):E407-11.
- <sup>ccccxix</sup> Estefania Oliveros et al., « Percutaneous Right Ventricular Assist Device Using the TandemHeart ProtekDuo: Real-World Experience », *The Journal of Invasive Cardiology* 33, n° 6 (juin 2021):E407-11.
- <sup>ccccxx</sup> Michael Salna et al., « Novel Percutaneous Dual-Lumen Cannula-Based Right Ventricular Assist Device Provides Effective Support for Refractory Right Ventricular Failure after Left Ventricular Assist Device Implantation », *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 30, n° 4 (1 avril 2020): 499-506, <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz322>.
- <sup>ccccxxi</sup> Bernice Badu et al., « A Dual-Lumen Percutaneous Cannula for Managing Refractory Right Ventricular Failure », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 66, n° 8 (août 2020): 915-21, <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001099>.
- <sup>ccccxxii</sup> Katherine L. Thayer et al., « Invasive Hemodynamic Assessment and Classification of In-Hospital Mortality Risk Among Patients With Cardiogenic Shock », *Circulation. Heart Failure* 13, n° 9 (septembre 2020): e007099, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007099>.
- <sup>ccccxxiii</sup> Marc Mourad et al., « Circulatory Support with Extracorporeal Membrane Oxygenation and/or Impella for Cardiogenic Shock During Myocardial Infarction », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 64, n° 6 (décembre 2018): 708-14, <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000704>.
- <sup>ccccxxiv</sup> O. Reitan et al., « Initial Tests with a New Cardiac Assist Device », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 45, n° 4 (août 1999): 317-21, <https://doi.org/10.1097/00002480-199907000-00012>; O. Reitan, J. Sternby, et H. Ohlin, « Hydrodynamic Properties of a New Percutaneous Intra-Aortic Axial Flow Pump », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 46, n° 3 (juin 2000): 323-29, <https://doi.org/10.1097/00002480-200005000-00016>; Oyvind Reitan, Stig Steen, et Hans Ohlin, « Hemodynamic Effects of a New Percutaneous Circulatory Support Device in a Left Ventricular Failure

---

Model », *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 49, n° 6 (décembre 2003): 731-36, <https://doi.org/10.1097/01.mat.0000093964.33468.ca>.

<sup>ccccxv</sup> Elliot J. Smith et al., « A First-in-Man Study of the Reitan Catheter Pump for Circulatory Support in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 73, n° 7 (1 juin 2009): 859-65, <https://doi.org/10.1002/ccd.21865>.

<sup>ccccxvi</sup> Thomas R. Keeble et al., « Percutaneous Haemodynamic and Renal Support in Patients Presenting with Decompensated Heart Failure: A Multi-Centre Efficacy Study Using the Reitan Catheter Pump (RCP) », *International Journal of Cardiology* 275 (15 janvier 2019): 53-58, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.085>.

<sup>ccccxvii</sup> Thomas R. Keeble et al., « Percutaneous Haemodynamic and Renal Support in Patients Presenting with Decompensated Heart Failure: A Multi-Centre Efficacy Study Using the Reitan Catheter Pump (RCP) », *International Journal of Cardiology* 275 (15 janvier 2019): 53-58, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.085>.

<sup>ccccxviii</sup> Nicolas M. Van Mieghem et al., « Design and Principle of Operation of the HeartMate PHP (Percutaneous Heart Pump) », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 13, n° 14 (20 février 2018): 1662-66, <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-15-00467>.

<sup>ccccxix</sup> Laurent Bonello 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 », *Archives of Cardiovascular Diseases* 111, n° 10 (octobre 2018): 601-12, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.03.008>; Andreas Schäfer et al., « Clinical Scenarios for Use of Transvalvular Microaxial Pumps in Acute Heart Failure and Cardiogenic Shock - A European Experienced Users Working Group Opinion », *International Journal of Cardiology* 291 (15 septembre 2019): 96-104, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.044>; Bruno Levy et al., « Experts’ Recommendations for the Management of Adult Patients with Cardiogenic Shock », *Annals of Intensive Care* 5, n° 1 (décembre 2015): 52, <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0052-1>; Alexandre Mebazaa et al., « Management of Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction », *Intensive Care Medicine* 44, n° 6 (juin 2018): 760-73, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5214-9>; A. Mebazaa et al., « Acute Heart Failure and Cardiogenic Shock: A Multidisciplinary Practical Guidance », *Intensive Care Medicine* 42, n° 2 (février 2016): 147-63, <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4041-5>; Alexandre Mebazaa et al., « Recommendations on Pre-Hospital and Early Hospital Management of Acute Heart Failure: A Consensus Paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine--Short Version », *European Heart Journal* 36, n° 30 (7 août 2015): 1958-66, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv066>.

<sup>ccccxx</sup> Laurent Bonello 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 », *Archives of Cardiovascular Diseases* 111, n° 10 (octobre 2018): 601-12, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.03.008>; Andreas Schäfer et al., « Clinical Scenarios for Use of Transvalvular Microaxial Pumps in Acute Heart Failure and Cardiogenic Shock - A European Experienced Users Working Group Opinion », *International Journal of Cardiology* 291 (15 septembre 2019): 96-104, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.044>.

<sup>ccccxxi</sup> Tanveer Rab et al., « Cardiac Shock Care Centers: JACC Review Topic of the Week », *Journal of the American College of Cardiology* 72, n° 16 (16 octobre 2018): 1972-80, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.074>.

<sup>ccccxxii</sup> Behnam N. Tehrani et al., « Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock », *Journal of the American College of Cardiology* 73, n° 13 (9 avril 2019): 1659-69, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.084>; Tanveer Rab et al., « Cardiac Shock Care Centers: JACC Review Topic of the Week », *Journal of the American College of Cardiology* 72, n° 16 (16 octobre 2018): 1972-80, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.074>.

- <sup>cccxxxiii</sup> Soo Jin Na et al., « Impact of a Cardiac Intensivist on Mortality in Patients with Cardiogenic Shock », *International Journal of Cardiology* 244 (1 octobre 2017): 220-25, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.082>.
- <sup>cccxxxiv</sup> Soo Jin Na et al., « Association Between Presence of a Cardiac Intensivist and Mortality in an Adult Cardiac Care Unit », *Journal of the American College of Cardiology* 68, n° 24 (20 décembre 2016): 2637-48, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.947>.
- <sup>cccxxxv</sup> Shahzad Shaefi et al., « Effect of Cardiogenic Shock Hospital Volume on Mortality in Patients with Cardiogenic Shock », *Journal of the American Heart Association* 4, n° 1 (5 janvier 2015): e001462, <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001462>.
- <sup>cccxxxvi</sup> Benedikt Schrage et al., « Impact of Center Volume on Outcomes in Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: A CULPRIT-SHOCK Substudy », *Journal of the American Heart Association*, 8 octobre 2021, e021150, <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.021150>.
- <sup>cccxxxvii</sup> Mir B. Basir et al., « Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock », *The American Journal of Cardiology*, décembre 2016, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.037>; Mir B. Basir et al., « Improved Outcomes Associated with the Use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 93, n° 7 (1 juin 2019): 1173-83, <https://doi.org/10.1002/ccd.28307>.
- <sup>cccxxxviii</sup> Holger Thiele et al., « Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock », *The New England Journal of Medicine* 367, n° 14 (4 octobre 2012): 1287-96, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410>.
- <sup>cccxxxix</sup> Holger Thiele et al., « PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock », *The New England Journal of Medicine* 377, n° 25 (21 décembre 2017): 2419-32, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261>.
- <sup>cccxl</sup> Mir B. Basir et al., « Improved Outcomes Associated with the Use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 93, n° 7 (1 juin 2019): 1173-83, <https://doi.org/10.1002/ccd.28307>.
- <sup>cccxli</sup> Behnam N. Tehrani et al., « Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock », *Journal of the American College of Cardiology* 73, n° 13 (9 avril 2019): 1659-69, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.084>.
- <sup>cccxlii</sup> Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>; Sean van Diepen et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017), <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.
- <sup>cccxlili</sup> Clement Delmas et al., « Cardiogenic Shock Management: Still a Challenge and a Need for Large-Registry Data », *Archives of Cardiovascular Diseases* 110, n° 8-9 (septembre 2017): 433-38, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.03.002>.
- <sup>cccxliv</sup> Laurent Bonello et al., « Trials of Mechanical Circulatory Support with Percutaneous Axial Flow Pumps in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Mission Impossible? », *Archives of Cardiovascular Diseases* 113, n° 6-7 (juillet 2020): 448-60, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.02.001>.
- <sup>cccxlv</sup> Laurent Bonello et al., « Trials of Mechanical Circulatory Support with Percutaneous Axial Flow Pumps in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Mission Impossible? », *Archives of Cardiovascular Diseases* 113, n° 6-7 (juillet 2020): 448-60, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.02.001>.
- <sup>cccxlvi</sup> Laurent Bonello et al., « Trials of Mechanical Circulatory Support with Percutaneous Axial Flow Pumps in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Mission Impossible? », *Archives of Cardiovascular Diseases* 113, n° 6-7 (juillet 2020): 448-60, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.02.001>.
- <sup>cccxlvii</sup> Laurent Bonello et al., « Trials of Mechanical Circulatory Support with Percutaneous Axial Flow Pumps in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Mission Impossible? »,

*Archives of Cardiovascular Diseases* 113, n° 6-7 (juillet 2020): 448-60, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.02.001>.

<sup>ccccxviii</sup> Mattia Arrigo et al., « Optimising Clinical Trials in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: A Statement from the 2020 Critical Care Clinical Trialists Workshop », *The Lancet Respiratory Medicine* 9, n° 10 (octobre 2021): 1192-1202, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00172-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00172-7).

<sup>ccccxlix</sup> Holger Thiele et al., « Management of Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction: An Update 2019 », *European Heart Journal* 40, n° 32 (21 août 2019): 2671-83, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz363>.

<sup>cccc</sup> Bruno Levy et al., « Effect of Moderate Hypothermia vs Normothermia on 30-Day Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Receiving Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Randomized Clinical Trial », *JAMA* 327, n° 5 (1 février 2022): 442-53, <https://doi.org/10.1001/jama.2021.24776>.

<sup>cccci</sup> Nicolas M. Van Mieghem et al., « The PulseCath IVAC 2L Left Ventricular Assist Device: Conversion to a Percutaneous Transfemoral Approach », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11, n° 7 (novembre 2015): 835-39, <https://doi.org/10.4244/EIJV11I7A168>.

<sup>ccccii</sup> Nicolas M. Van Mieghem et al., « The PulseCath IVAC 2L Left Ventricular Assist Device: Conversion to a Percutaneous Transfemoral Approach », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11, n° 7 (novembre 2015): 835-39, <https://doi.org/10.4244/EIJV11I7A168>.

<sup>cccciii</sup> Corstiaan A. den Uil et al., « Pulsatile IVAC 2L Circulatory Support in High-Risk Percutaneous Coronary Intervention », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 12, n° 14 (20 février 2017): 1689-96, <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00371>.

<sup>cccciv</sup> Nicolas M. Van Mieghem et al., « The PulseCath IVAC 2L Left Ventricular Assist Device: Conversion to a Percutaneous Transfemoral Approach », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11, n° 7 (novembre 2015): 835-39, <https://doi.org/10.4244/EIJV11I7A168>.

<sup>ccccv</sup> Corstiaan A. den Uil et al., « Pulsatile IVAC 2L Circulatory Support in High-Risk Percutaneous Coronary Intervention », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 12, n° 14 (20 février 2017): 1689-96, <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00371>.

<sup>ccccvi</sup> Alessio Amico et al., « PulseCath, a New Short-Term Ventricular Assist Device: Our Experience in off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery », *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.)* 9, n° 4 (avril 2008): 423-26, <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3282eee851>.

<sup>ccccvii</sup> Kyriakos Anastasiadis et al., « Left Ventricular Decompression during Peripheral Extracorporeal Membrane Oxygenation Support with the Use of the Novel IVAC Pulsatile Paracorporeal Assist Device », *The Annals of Thoracic Surgery* 92, n° 6 (décembre 2011): 2257-59, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.05.063>.

<sup>ccccviii</sup> Alexander Samol et al., « First High-Risk Percutaneous Coronary Intervention under Use of the IVAC2L System in Germany », *Future Cardiology* 13, n° 2 (mars 2017): 117-23, <https://doi.org/10.2217/fca-2016-0064>; Alexander Samol et al., « First Successful Prevention of Cardiopulmonary Resuscitation during High-Risk Percutaneous Coronary Intervention by Use of a Pulsatile Left Ventricular Assist Device: Baptism of Fire of the IVAC2L Device: A Case Report », *European Heart Journal. Case Reports* 2, n° 1 (mars 2018): yty005, <https://doi.org/10.1093/ehjcr/yty005>.

<sup>cccclix</sup> Carsten Tschöpe et al., « Case Report First-in-Man Method Description: Left Ventricular Unloading With IVAC2L During Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: From Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation to ECMELLA to EC-IVAC® », *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7 (2020): 563448, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.563448>.

<sup>ccccx</sup> S. Tzikas et al., « First Implantation of the Pulsatile Left Ventricular Assist Device IVAC2L in a Heart Failure Patient Infected with Influenza Type A », *Hellenic Journal of Cardiology: HJC = Hellenike Kardiologike Epitheorese* 62, n° 4 (août 2021): 326-28, <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.05.002>.

- <sup>ccclxi</sup> Corstiaan A. den Uil et al., « Pulsatile IVAC 2L Circulatory Support in High-Risk Percutaneous Coronary Intervention », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 12, n° 14 (20 février 2017): 1689-96, <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00371>.
- <sup>ccclxii</sup> Alexander Samol et al., « High-Risk PCI under Support of a Pulsatile Left Ventricular Assist Device - First German Experience with the IVAC2L System », *International Journal of Cardiology* 297(15 décembre 2019): 30-35, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.10.020>.
- <sup>ccclxiii</sup> Corstiaan A. den Uil et al., « Pulsatile IVAC 2L Circulatory Support in High-Risk Percutaneous Coronary Intervention », *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 12, n° 14 (20 février 2017): 1689-96, <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00371>.
- <sup>ccclxiv</sup> S. Tzikas et al., « First Implantation of the Pulsatile Left Ventricular Assist Device IVAC2L in a Heart Failure Patient Infected with Influenza Type A », *Hellenic Journal of Cardiology: HJC = Hellenike Kardiologike Epitheorese* 62, n° 4 (août 2021): 326-28, <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.05.002>.
- <sup>ccclxv</sup> Christian Riehle et Johann Bauersachs, « Small Animal Models of Heart Failure », *Cardiovascular Research* 115, n° 13 (1 novembre 2019): 1838-49, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz161>.
- <sup>ccclxvi</sup> Tobias J. Pfeffer et al., « Perhexiline Treatment Improves Toxic Effects of  $\beta$ -Adrenergic Receptor Stimulation in Experimental Peripartum Cardiomyopathy », *ESC Heart Failure* 8, n° 4 (août 2021): 3375-81, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13412>.
- <sup>ccclxvii</sup> Yong Wang et al., « A Mouse Model of Cardiogenic Shock », *Cardiovascular Research* 117, n° 12 (1 novembre 2021): 2414-15, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab290>.
- <sup>ccclxviii</sup> Wang et al.
- <sup>ccclxix</sup> Alexandra-Maria Warenits et al., « Reduction of Serious Adverse Events Demanding Study Exclusion in Model Development: Extracorporeal Life Support Resuscitation of Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest in Rats », *Shock (Augusta, Ga.)* 46, n° 6 (décembre 2016): 704-12, <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000672>.
- <sup>ccclxx</sup> Mingxiao Guo et al., « Intestinal Conditioning After Cardiac Arrest: The Use of Normothermic Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Non-Heart-Beating Animal Model », *Artificial Organs* 40, n° 8 (août 2016): 738-45, <https://doi.org/10.1111/aor.12691>.
- <sup>ccclxxi</sup> Warenits et al., « Reduction of Serious Adverse Events Demanding Study Exclusion in Model Development ».
- <sup>ccclxxii</sup> Riehle et Bauersachs, « Small Animal Models of Heart Failure ».
- <sup>ccclxxiii</sup> Warenits et al., « Reduction of Serious Adverse Events Demanding Study Exclusion in Model Development ».
- <sup>ccclxxiv</sup> Silver Heinsar et al., « Heart Failure Supported by Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): A Systematic Review of Pre-Clinical Models », *Intensive Care Medicine Experimental* 8, n° 1 (25 mai 2020): 16, <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00303-5>.
- <sup>ccclxxv</sup> Silver Heinsar et al., « An Innovative Ovine Model of Severe Cardiopulmonary Failure Supported by Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation », *Scientific Reports* 11, n° 1 (14 octobre 2021): 20458, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00087-y>.
- <sup>ccclxxvi</sup> Mario Rienzo et al., « A Total Closed Chest Sheep Model of Cardiogenic Shock by Percutaneous Intracoronary Ethanol Injection », *Scientific Reports* 10, n° 1 (24 juillet 2020): 12417, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68571-5>.
- <sup>ccclxxvii</sup> Heinsar et al., « Heart Failure Supported by Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) ».
- <sup>ccclxxviii</sup> Heinsar et al.
- <sup>ccclxxix</sup> Heinsar et al.
- <sup>ccclxxx</sup> Heinsar et al.
- <sup>ccclxxxi</sup> Heinsar et al.
- <sup>ccclxxxii</sup> Heinsar et al.
- <sup>ccclxxxiii</sup> Heinsar et al.
- <sup>ccclxxxiv</sup> Katherine G. Katzung et al., « A randomized controlled study comparing high-dose insulin to vasopressors or combination therapy in a porcine model of refractory propranolol-induced cardiogenic shock », *Clinical Toxicology* 57, n° 11 (2 novembre 2019): 1073-79, <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1580372>.

- <sup>ccclxxxv</sup> Shin Watanabe et al., « Swine Model of Mitral Regurgitation Induced Heart Failure », *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1816 (2018): 327-35, [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5\\_25](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_25).
- <sup>ccclxxxvi</sup> Heinsar et al., « Heart Failure Supported by Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) ».
- <sup>ccclxxxvii</sup> Brian R. Weil et al., « Comparative Hemodynamic Effects of Contemporary Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in a Porcine Model of Acute Myocardial Infarction », *JACC. Cardiovascular Interventions* 9, n° 22 (28 novembre 2016): 2292-2303, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.08.037>.
- <sup>ccclxxxviii</sup> Olympia Bikou et al., « A Pig Model of Myocardial Infarction: Catheter-Based Approaches », *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1816 (2018): 281-94, [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5\\_22](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_22); Ole K. Møller-Helgestad, Hanne B. Ravn, et Jacob E. Møller, « Large Porcine Model of Profound Acute Ischemic Cardiogenic Shock », *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1816 (2018): 343-52, [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5\\_27](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_27).
- <sup>ccclxxxix</sup> Christoph Nix et al., « Comparison of Hemodynamic Support by Impella vs. Peripheral Extra-Corporeal Membrane Oxygenation: A Porcine Model of Acute Myocardial Infarction », *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7 (2020): 99, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00099>.
- <sup>cccxc</sup> Olympia Bikou et al., « A Pig Model of Myocardial Infarction: Catheter-Based Approaches », *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1816 (2018): 281-94, [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5\\_22](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_22).
- <sup>cccxc</sup> Mario Rienzo et al., « A Total Closed Chest Sheep Model of Cardiogenic Shock by Percutaneous Intracoronary Ethanol Injection », *Scientific Reports* 10, n° 1 (24 juillet 2020): 12417, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68571-5>; Ole K. Møller-Helgestad, Hanne B. Ravn, et Jacob E. Møller, « Large Porcine Model of Profound Acute Ischemic Cardiogenic Shock », *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1816 (2018): 343-52, [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5\\_27](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_27); Olympia Bikou et al., « A Pig Model of Myocardial Infarction: Catheter-Based Approaches », *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1816 (2018): 281-94, [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5\\_22](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_22).
- <sup>cccxcii</sup> Ole K. Møller-Helgestad, Hanne B. Ravn, et Jacob E. Møller, « Large Porcine Model of Profound Acute Ischemic Cardiogenic Shock », *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1816 (2018): 343-52, [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5\\_27](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_27).
- <sup>cccxciii</sup> Jeffery C. Powers et Fabio Recchia, « Canine Model of Pacing-Induced Heart Failure », *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1816 (2018): 309-25, [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5\\_24](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_24).
- <sup>cccxciv</sup> Katherine G. Katzung et al., « A Randomized Controlled Study Comparing High-Dose Insulin to Vasopressors or Combination Therapy in a Porcine Model of Refractory Propranolol-Induced Cardiogenic Shock », *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)* 57, n° 11 (novembre 2019): 1073-79, <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1580372>.
- <sup>cccxcv</sup> L. J. Markovitz et al., « Large Animal Model of Left Ventricular Aneurysm », *The Annals of Thoracic Surgery* 48, n° 6 (décembre 1989): 838-45, [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(89\)90682-6](https://doi.org/10.1016/0003-4975(89)90682-6); W. G. Kim et al., « Comparison of Myocardial Infarction with Sequential Ligation of the Left Anterior Descending Artery and Its Diagonal Branch in Dogs and Sheep », *The International Journal of Artificial Organs* 26, n° 4 (avril 2003): 351-57, <https://doi.org/10.1177/039139880302600411>.
- <sup>cccxcvi</sup> Stefan Toggweiler et al., « Management of Vascular Access in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Part 1: Basic Anatomy, Imaging, Sheaths, Wires, and Access Routes », *JACC. Cardiovascular Interventions* 6, n° 7 (juillet 2013): 643-53, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.04.003>.
- <sup>cccxcvii</sup> Stefan Toggweiler et al., « Management of Vascular Access in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Part 1: Basic Anatomy, Imaging, Sheaths, Wires, and Access Routes », *JACC. Cardiovascular Interventions* 6, n° 7 (juillet 2013): 643-53, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.04.003>.
- <sup>cccxcviii</sup> Xavier Millán et al., « Efficacy of a Balloon-Expandable Vascular Access System in Transfemoral TAVI Patients », *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 88, n° 7 (décembre 2016): 1145-52, <https://doi.org/10.1002/ccd.26514>.
- <sup>cccxcix</sup> Armand Mekontso Dessap et al., « Low-Dose Corticosteroid Therapy for Cardiogenic Shock in Adults (COCCA): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial », *Trials* 23, n° 1 (3 janvier 2022): 4, <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05947-6>.



---

<sup>cd</sup> Clément Delmas et al., « Design and Preliminary Results of FRENDSHOCK 2016: A Prospective Nationwide Multicentre Registry on Cardiogenic Shock », *Archives of Cardiovascular Diseases* 112, n° 5 (mai 2019): 343-53, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.02.001>; Clément Delmas et al., « Baseline Characteristics, Management, and Predictors of Early Mortality in Cardiogenic Shock: Insights from the FRENDSHOCK Registry », *ESC Heart Failure* 9, n° 1 (février 2022): 408-19, <https://doi.org/10.1002/ehf2.13734>.

<sup>cdi</sup> Benedikt N. Beer et al., « Early Risk Stratification in Patients with Cardiogenic Shock Irrespective of the Underlying Cause - the Cardiogenic Shock Score », *European Journal of Heart Failure*, 4 février 2022, <https://doi.org/10.1002/ejhf.2449>.

<sup>cdii</sup> Piotr Ponikowski et al., « 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC », *European Heart Journal* 37, n° 27 (14 juillet 2016): 2129-2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

<sup>cdiii</sup> Srihari S. Naidu et al., « SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This Statement Was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021 », *Journal of the American College of Cardiology* 79, n° 9 (8 mars 2022): 933-46, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018>.

<sup>cdiv</sup> Sean van Diepen et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017), <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.

<sup>cdv</sup> Sean van Diepen et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017), <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.

<sup>cdvi</sup> Andreas Schäfer et al., « Clinical Scenarios for Use of Transvalvular Microaxial Pumps in Acute Heart Failure and Cardiogenic Shock - A European Experienced Users Working Group Opinion », *International Journal of Cardiology* 291 (15 septembre 2019): 96-104, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.044>.

<sup>cdvii</sup> Ovidiu Chioncel et al., « Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - a Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *European Journal of Heart Failure* 22, n° 8 (août 2020): 1315-41, <https://doi.org/10.1002/ejhf.1922>.

<sup>cdviii</sup> Sean van Diepen et al., « Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association », *Circulation* 136, n° 16 (17 octobre 2017), <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.