



Conséquences métaboliques et microcirculatoires d'une pression artérielle moyenne haute versus standard dans la réanimation de l'arrêt cardiocirculatoire réfractaire sous assistance cardiaque totale: étude expérimentale sur modèle porcin

Caroline Fritz

► To cite this version:

Caroline Fritz. Conséquences métaboliques et microcirculatoires d'une pression artérielle moyenne haute versus standard dans la réanimation de l'arrêt cardiocirculatoire réfractaire sous assistance cardiaque totale: étude expérimentale sur modèle porcin. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932261

HAL Id: hal-01932261

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932261>

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Caroline FRITZ

le 22 avril 2016

**CONSÉQUENCES MÉTABOLIQUES ET MICROCIRCULATOIRES
D'UNE PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE HAUTE VERSUS
STANDARD DANS LA RÉANIMATION DE L'ARRÊT
CARDIOCIRCULATOIRE RÉFRACTAIRE SOUS ASSISTANCE
CARDIAQUE TOTALE
- Étude expérimentale sur modèle porcin -**

Examineurs de la thèse :

Bruno LEVY
Juan-Pablo MAUREIRA
Fabrice VANHUYSE
Antoine KIMMOUN

Professeur
Professeur
Maitre de conférence
Maitre de conférence

Président
Juge
Juge
Directeur

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Caroline FRITZ

le 22 avril 2016

**CONSÉQUENCES MÉTABOLIQUES ET MICROCIRCULATOIRES
D'UNE PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE HAUTE VERSUS
STANDARD DANS LA RÉANIMATION DE L'ARRÊT
CARDIOCIRCULATOIRE RÉFRACTAIRE SOUS ASSISTANCE
CARDIAQUE TOTALE
- Étude expérimentale sur modèle porcin -**

Examineurs de la thèse :

Bruno LEVY
Juan-Pablo MAUREIRA
Fabrice VANHUYSE
Antoine KIMMOUN

Professeur
Professeur
Maitre de conférence
Maitre de conférence

Président
Juge
Juge
Directeur

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseeurs :**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUEL*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER*Etudiant :* M. Lucas SALVATI**Chargés de mission***Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER*PACES :* Dr Chantal KOHLER*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND
Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre
NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeure Michèle KESSLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

Professeur Jean-Claude MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Annick BARBAUD - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON - Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER - Docteure Françoise TOUATI

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON - Docteure Sophie SIEGRIST

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur Bruno LEVY

Service de Réanimation Médicale
CHU de Nancy – Hôpital de Brabois
Université de Lorraine

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider notre jury de thèse et nous vous en sommes très reconnaissant.

Vous nous avez accueilli dans votre spécialité et encouragé avec bienveillance tout au long de notre cursus. Nous avons bénéficié au cours de notre internat de votre expérience et de votre enseignement.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous apportez en nous laissant continuer de travailler à vos côtés dans les années à venir.

Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre gratitude et notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

Département de Chirurgie Cardiaque

CHU de Nancy – Hôpital de Brabois

Université de Lorraine

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons appris de votre expérience au quotidien lors de la prise en charge des patients en réanimation et au bloc opératoire.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Fabrice VANHUYSE

Département de Chirurgie Cardiaque

CHU de Nancy – Hôpital de Brabois

Université de Lorraine

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous vous remercions de votre implication dans les différentes étapes de ce travail.
Nous vous sommes reconnaissant pour votre accompagnement pendant la phase expérimentale.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur le Docteur Antoine KIMMOUN

Service de Réanimation Médicale
CHU de Nancy – Hôpital de Brabois
Université de Lorraine

Vous nous faites l'honneur de diriger cette thèse.

Pour votre enthousiasme sans limite, votre disponibilité et votre gentillesse. Pour nous avoir initié à la recherche clinique et fondamentale avec bienveillance.

Veillez trouver ici le fruit de notre collaboration, que nous espérons à la hauteur de vos attentes.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Pr Schneider, Pr Castelain, Dr Schenck, Dr Harley, Dr Lutun, Dr Janssen, Dr Herbrecht, Dr Pynn, Dr Mathien pour m'avoir fait aimer la Réanimation depuis mon premier jour d'externat. Pour votre rigueur, votre engagement, votre enseignement. Avec mon profond respect.

Drs Audrey Gorse, Erwan Bui, Pierre Borie, Marie Taquet, Saad Bouzoubaa, Claire Trivin, Catherine Surdey, Nassim Heshmati, Pauline Simon. Vous avez été mes modèles durant mes jeunes années, merci de m'avoir guidée et conseillée.

Dr Anne-Laure Le Maho pour avoir été mon coach perso si longtemps, pour tes fiches Marie-Claire, pour ces retrouvailles parisiennes.

A MES MAITRES D'INTERNAT

Les Lorrains,

Prs Meistelman, Losser, Audibert, Bouaziz et Fuch-Buder pour vos enseignements.

. L'équipe de RMB : Antoine pour ton enthousiasme, Carine pour ta rigueur et tes plans séquences, Pierre pour tes idées alternatives, Simon pour ta gentillesse, Manu pour ta bienveillance et ton écoute, Mathieu pour ta bonne humeur, Thomas pour ta présence rassurante, Benoit l'ami vosgien fournisseur de chocolat, Pr Levy pour votre confiance, Pr Gérard pour votre savoir, Jessica pour ta pédagogie, Nico pour ton pragmatisme. Aux infirmières, aides soignantes, ASH, kinés, secrétaires qui font de nous une équipe.

. L'ensemble de l'équipe de Réanimation d'Epinal, pour tous ces fous-rires, pour tout ce que vous m'avez appris. Les filles, Drs Lalot, Blime, Picoche, Rousseau, De Guis, Zo.

. L'équipe du CAV : Julien, Catherine, Maeva, Benoit, Olivier, Monsieur Salm. Pour m'avoir donné goût à l'anesthésie bien faite. Pour votre bonne humeur, votre professionnalisme. Vos conseils musicaux, cinématographiques et littéraires...

. L'équipe d'anesthésie de la maternité de Santa Cruz (Drs Aubert, Fritz, Lefèvre, Brabis, Doudoux). Dr Taron. L'équipe de Réa Pic (Drs JPP, Jeff, Pierre, JML, Pr Losser). L'équipe du Centre Emile Gallet (Drs Meckler, Burdin, Chastel, Gervais, Robaux, Georges). L'équipe du bloc Lepoire. L'équipe de CCV (Drs Mattei, Hubert, Clavey, Kara, Hirchi, Vasilica, Stancu). L'équipe de l'Hôpital d'Enfants (chefs Petry, Grein, Morandini, Tanon...).

. Mes aînés : Nouria, PP, Elodie (merci pour tes corrections obsessionnelles !), Valérie, Anne, Charlotte, Marie, Seb et Seb, Gilles, Benoit, Philippe, Jean-Louis, Jean-Romain, merci pour tout ce que vous m'avez appris dans la bonne humeur.

. Toute l'équipe de l'Ecole de Chirurgie : Fred, Aude, Vaness, Antoine, Brice, Sandwich, Mariam, Marion, Meltem, monsieur Tran. Aux chirurgiens : Bogdan (et sa bougie), Yihua, Daniel, Fabrice. Et tous ceux qui ont gardé les cochons avec moi... !

Les Parisiens,

. Pr Didier Journois, merci de m'avoir permis de faire partie de votre belle équipe, pour votre pédagogie, votre disponibilité.

. Drs Christophe Lebard, Arnaud Follin, Vibol Chhor, Jeanne Chatelon, Romain Pirracchio pour m'avoir donné tellement envie de déménager (un jour peut-être)....pour votre motivation, votre sympathie, votre bonne humeur, votre confiance. Votre amitié m'est chère.

. Toute l'équipe d'HEGP : Gabrielle, Alix, Florence, Ségolène, Franck, Alain, Julien, Georges, Emilia, Pr Bernard Cholley pour ces six mois inoubliables.

A MES AMIS,

Tous ceux qui embellissent mon quotidien.

Les Alsaciens,

. Elisabeth, Ju, Eloïse (Moutmout, Kitty et le Mass) pour votre amitié profonde. Pour avoir toujours été là pour moi. Pour m'avoir appris, entre autre, que Gruyère n'était pas qu'un vulgaire fromage ... !

. La compagnie créole, pour avoir grandi avec moi, m'avoir soutenue dans mes folies :

- Adrien, pour m'avoir rasé la tête et imaginé Marie Curie en tong devant le Taj Mahal... Good Karma for you my f...ing friend !!
- Anne la fabuleuse, les vignobles, pour Jeanne Maez et ton accent alsacien si charmant
- Charlotte, Nico et Alix parce que vous êtes mes princesses
- Ma Foltz, pour ton amour militant si doux et souriant
- La Schmaltz (ma flûte de luxe), pour m'avoir accueillie chez toi et dans ton monde
- Antoine, pour ta candeur Papi Hutt ! Et ton amour des péniches du Quai des Bat'
- les époux Furderer et Louise, pour les mystères de la tornade de Saïgon !
- Amandine, pour avoir fait de Schoppi mon oreiller
- Florent, pour ta force tranquille
- Camiiiille, pour tes bananes flambées...et les escapades européennes

Pour tous ces moments passés et futurs aux quatre coins du monde... Parce que même si « la paix dans le monde » arrive un jour, il sera toujours bon de trinquer avec vous...

. Mes sous-colleurs amateurs de burger et de bons concerts Thibault et Antho (and Charlie), les Choubidoux, pour tous ces moments intenses, merci de m'avoir supportée, de m'avoir poussée.

. Mes compagnons de voyages : Mad et Yo dont l'esprit Vicking est toujours vivifiant. Béné et Fédé Costantino, encore merci pour ces moments australiens. Les Stoll, je reviendrai avec vous à l'autre bout du monde.

. Mes co-externes et colloc de Shanghai et Sydney, pour avoir exploré des terres inconnues, m'avoir appris qu'on pouvait faire autrement.

. Lisa et le premier jour du reste de ma vie.

. Aline, Marie-Line, Lili-Jeanne, Charlie pour votre joyeuse amitié.

. Drs Alain et Marie-Paule Constantinesco, vous êtes importants dans ma vie, dans mes choix. Merci pour votre écoute et votre présence.

. Maitre Francesco Saderi, pour m'avoir appris à apprendre.

Les Nancéiens et apparentés,

. Sophie Bretzel, pour ta présence depuis très longtemps, pour ta bienveillance, ta bonne humeur, pour toutes ces heures d'activités extra-scolaires qui nous font respirer...

. Julzi, Clemzi et Anna, sans vous la vie serait moins folle, merci d'être toujours là, merci d'être vous.

. Docteur Chef Marie Christmas Reitter, pour tes protocoles de neurochir en Alsacien...(enfin j'attends toujours...) ton envie d'évasion, simplement ta présence. Hopla merci.

. Mes co-internes spinaliennes : Sophie « F » Harter et Sainte Anne « F » Chanson, parce que vous existez, « God Save the Queens ». Chloé pour ton amour de la bonne musique, ta délicatesse. Brabichette pour ton sourire, ta bonne humeur et ton grain de folie. Séverine pour ta douceur et ton écoute. Merci les meufs.

. Petrouchka...on y va !

. Judith pour ces césariennes qui nous ont menées au bout d'un monde sexysushi.

. La TDsix power : mon Maxou (mon pote, merci d'être là), Jérôme (ma petite fougasse), Tom (Superman), les Leclaire-Dele (love). Force et honneur.

. Mes co-internes et néanmoins amis que j'ai eu plaisir à côtoyer au work et surtout aux after-work : Julie, Adeline, Kevin, Pierrot, Benoit (mes déménageurs express)....et tous les autres.

. G, Caro, Carole, Ingrid, Elise, Janko, Philippe, Thibault, Jean-Philippe, Stève, parce que c'était de très belles années.

Les Parisiens,

A mes compagnons de Master 2 : Johanne, Fatou, Jérôme, MCB, Benoit...pour avoir découvert les dessous de l'iceberg, le fooding, MIR, HIF et la fête du SNIP....

Pour avoir été avec vous, ce triste jour janvier...

A toutes celles qui ont fait ma révolution. La temporalité est la suprême inconnue.

A tous ceux qui sont venus et ceux qui auraient voulu.

A MA FAMILLE,

Avec toute ma tendresse,

Mes parents, Mam et Ded, pour m'avoir donné une vie si facile et heureuse.

Ma sœur, Lew et sa troupe.

Mon frère, Adri.

Mes grands parents, présents et partis.

Ma marraine, mon parrain.

« Aussi loin et différent que soit l'autre, l'autre est un autre moi-même » [ChT].

« Le monde a commencé sans l'homme et il s'achèvera sans lui » [CLS].

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	9
SERMENT	18
TABLE DES MATIÈRES	19
ABRÉVIATIONS	21
FIGURES ET TABLEAUX.....	22
I. INTRODUCTION	23
1.1. Arrêt cardiaque réfractaire et Extra Corporeal Membrane Oxygenation	23
1.1.1. Arrêt cardiaque.....	23
1.1.2. ECMO: une solution d'attente de la récupération myocardique	24
1.1.3. Choc cardiogénique post arrêt cardiaque réfractaire sous ECMO	25
1.2. État des connaissances actuelles sur le CC-post-ACR.....	27
1.2.1. Microcirculation	27
1.2.2. Modulation de la pression artérielle dans la prise en charge des chocs	28
1.3. Problématique de recherche	29
1.3.1. Hypothèse principale.....	29
1.3.2. Objectif principal.....	30
1.3.3. Objectifs secondaires	30
1.3.4. Critère de jugement principal	30
1.3.5. Critères de jugement secondaires.....	30
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	31
1.1. Préparation de l'animal.....	31
1.1.1. Induction d'anesthésie.....	31
1.1.2. Monitoring et phase chirurgicale	31
1.1.3. Points limites	32
1.2. Protocole expérimental.....	32
1.2.1. Réalisation de l'arrêt cardiaque d'origine ischémique	32
1.2.2. Assistance cardiaque	33
1.2.3. Poursuite du protocole	33
1.3. Paramètres évalués.....	33
1.3.1. Paramètres hémodynamiques et biologiques	33
1.3.2. Microcirculation	33
1.4. Méthode statistique.....	36
III. RÉSULTATS	37
1.1. Caractérisation de l'état de choc	37
1.1.1. Population basale.....	37
1.1.2. Comparaison de l'état de choc entre les deux groupes	37
1.2. Évolution sur les six premières heures.....	38
1.2.1. Évolution de la PAM et du débit d'ECMO durant le protocole.....	38
1.2.2. Quantité de noradrénaline et de fluide perfusée durant le protocole	39
1.3. Critère de jugement principal.....	39
1.4. Critères de jugement secondaires.....	40
1.4.1. Sidestream Darkfield Imaging	40
1.4.2. Near Infrared Spectroscopy	41
1.4.3. Fonction d'organe.....	42
IV. DISCUSSION	45
1.1. Synthèse des résultats	45
1.2. Discussion des méthodologies et des résultats	45
1.2.1. Modèle animal.....	45

1.2.2. Paramètres hémodynamiques, remplissage vasculaire et vasopresseur	45
1.2.3. Critère de jugement principal	46
1.2.4. Critères de jugement secondaire	46
1.3. Limites de l'étude	47
V. CONCLUSION	48
VI. BIBLIOGRAPHIE	49
VII. ARTICLE	52

ABRÉVIATIONS

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire
ANOVA : ANalysis Of VAriance
CC : Choc Cardiogénique
CC post-ACR : Choc Cardiogénique post-Arrêt Cardio-Respiratoire
E/I : Rapport temps Inspiratoire/temps Expiratoire
ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation
EtCO₂ : End-tidal CO₂ (CO₂ expiré)
FiO₂ : Fraction inspirée en Oxygène
FR : Fréquence Respiratoire
Fr : French
IVA : Artère InterVentriculaire Antérieure
IVD : IntraVeineux Direct
MCE : Massage Cardiaque Externe
MFI : Microvascular Flow Index
NIRS : Near Infrared Spectroscopy
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PAS : Pression Artérielle Systolique
PEP : Pression Expiratoire Positive
PPV : Proportion of Perfused Vessels
PVD : Perfused Vessel Density
RACS : Retour à une Activité Circulatoire Spontanée
RCP : Réanimation Cardio-Pulmonaire
SDF : Sidestream Darkfield Imaging
TVD : Total Vessel Density
Vs : Versus
Vt : Volume courant

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Différentes phases de la prise en charge de l'ACR	24
Figure 2 : Circuit d'ECMO	24
Figure 3 : Microcirculation sublinguale visualisée par SDF	34
Figure 4 : Capteur de NIRS et manœuvre d'occlusion vasculaire	36
Figure 5 : Pression artérielle moyenne pendant six heures.....	38
Figure 6 : Débit d'ECMO pendant les 6 heures de protocole	39
Figure 7 : Dose totale de noradrénaline perfusé.....	39
Figure 8 : Dose totale de fluide perfusé.	39
Figure 9 : Evolution de la lactatémie au cours du protocole	40
Figure 10 : Clairance du lactate sur six heures.....	40
Figure 11 : Paramètres de microcirculation mesurés par SDF	41
Figure 12 : Variables du NIRS dans les deux groupes au cours du protocole	42
Figure 13 : Diurèse à H6	43
Figure 14 : Evolution de la créatinine sanguine	43
Figure 15 : Evolution du débit sanguin dans l'artère rénale.....	43
Figure 16 : Evolution des transaminases	44
 Tableau 1 : Objectifs et critères de jugement de l'étude	 30
Tableau 2 : Caractéristiques basales de chacun des groupes	37
Tableau 3 : Durée des phases de bas débit	38

I. INTRODUCTION

1.1. Arrêt cardiaque réfractaire et Extra Corporeal Membrane Oxygenation

1.1.1. Arrêt cardiaque

L'arrêt cardio-respiratoire (ACR) demeure un problème majeur de santé publique tant par sa fréquence que par son pronostic péjoratif. Chaque année, 30000 à 50000 nouveaux cas de morts subites, le plus souvent extrahospitalières, surviendraient en France. Parmi les patients dont l'arrêt cardiaque a été réanimé, moins de 10 % sortent de l'hôpital avec peu ou pas de séquelles.

L'ACR correspond à une absence d'activité mécanique du myocarde. Electriquement, cette inefficacité peut résulter de deux situations relevant d'une prise en charge médicale différente en fonction du premier rythme cardiaque enregistré :

- le rythme cardiaque peut être «choquable» (fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire sans pouls), représentant 25 à 30 % des cas, pour lesquels la défibrillation s'impose.
- le rythme cardiaque peut être «non choquable» (asystolie, dissociation électromécanique ou rythme sans pouls, trouble conducteur de haut degré), représentant 70 à 75% des cas, pour lesquels la défibrillation est inutile.

La durée d'ACR pré-réanimation, non réanimé, est usuellement dénommée par l'anglicisme « *no-flow* ». Le « *low-flow* » correspond, quant à lui, à la durée de bas débit cardiaque qui résulte de la réanimation cardio-pulmonaire (RCP). Cette dernière est le préalable au retour à une activité circulatoire spontanée (RACS). Toutefois, en l'absence de RACS, un arrêt cardiaque dit « réfractaire » était, jusqu'à peu ; synonyme de décès inéluctable. Selon la Conférence de Consensus Européenne de 2015 sur la prise en charge de l'arrêt cardiaque [1], l'ACR réfractaire est défini par l'absence de RACS après une période d'au moins 30 minutes de RCP médicalisée en normothermie. Cette définition de l'ACR réfractaire est principalement utilisée pour envisager l'arrêt de la RCP devant une situation jugée sans aucun espoir de survie. Cette vision des choses s'est progressivement modifiée ces dernières années par le développement des techniques d'assistance circulatoire extracorporelle. L'ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) est devenue une issue thérapeutique possible dans l'ACR réfractaire. Néanmoins, de nombreux critères en limitent l'indication.

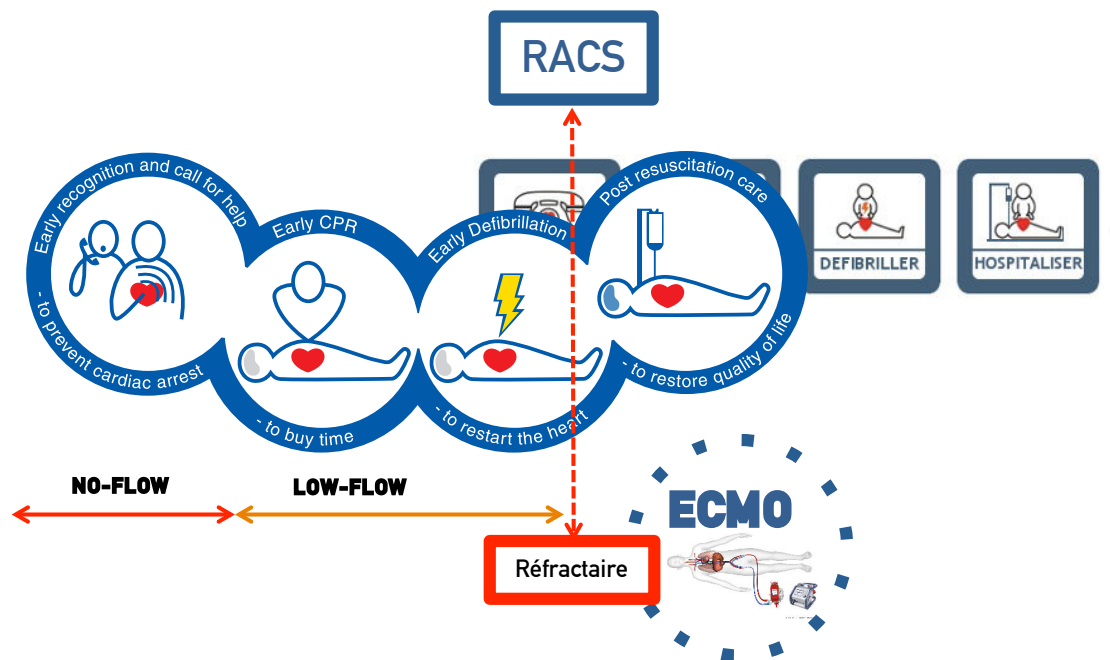
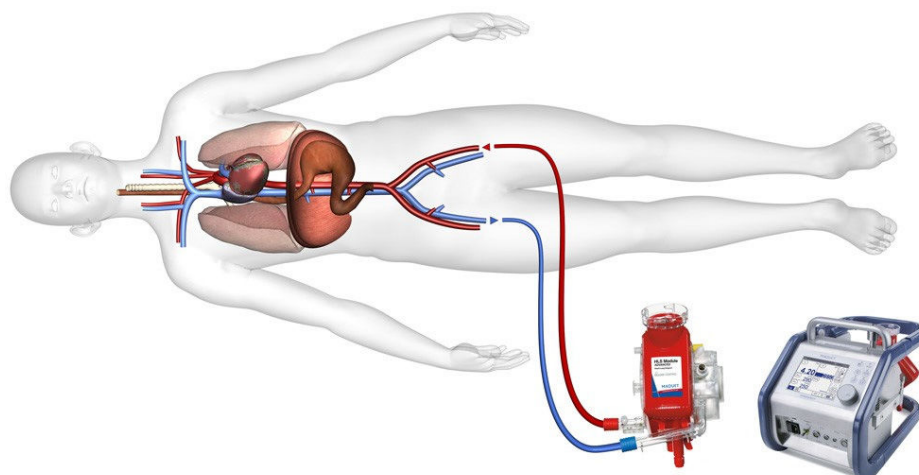


Figure 1 : Différentes phases de la prise en charge de l'ACR.

1.1.2. ECMO: une solution d'attente de la récupération myocardique

Principe de l'ECMO

L'ECMO artério-veineuse est une technique de suppléance cardiaque extracorporelle qui vise à rétablir un flux sanguin circulant à un débit défini en cas de défaillance cardiaque. Un circuit de base comporte : une voie d'abord veineuse qui permet le drainage du sang grâce à une pompe (débit réglable) dans un oxygénateur (permettant l'enrichissement du sang en oxygène et la décarboxylation), le sang est ensuite réinjecté dans la circulation systémique via une voie d'abord artérielle.



© MAQUET Cardiopulmonary AG

Figure 2 : Circuit d'ECMO.

La pompe centrifuge est entraînée par un aimant dont la rotation permet la création d'un effet « vortex ». L'extrémité distale de la canule veineuse (canule de drainage) est positionnée au niveau de l'oreillette droite. L'extrémité distale de la canule artérielle (réinjection) est positionnée dans l'artère iliaque commune ou dans l'aorte abdominale distale. À travers l'oxygénateur, l'hémoglobine est saturée en oxygène et le dioxyde de carbone est épuré en fonction du débit de gaz. Le débit d'ECMO n'est pas pulsatile, il varie avec la vitesse de rotation de la pompe, mais également avec la volémie (pressions de remplissage) et la post-charge (résistances à l'éjection de la pompe).

Place de l'ECMO à fin thérapeutique dans l'ACR réfractaire

Selon la Conférence de Consensus de 2015 [1], les patients éligibles à la mise sous ECMO doivent avoir un *no-flow* inférieur à cinq minutes et un *low-flow* inférieur à 100 minutes (temps prédit jusqu'à la mise en place de l'assistance cardiaque et la restauration d'un débit circulatoire). La mesure du CO₂ expiré (EtCO₂) reflète l'activité métabolique cellulaire et ne doit pas être inférieure à 10 mmHg.

De nombreuses équipes considèrent cependant que le temps de *no-flow* se doit d'être nul et que la réduction du low flow *i.e.* le temps jusqu'à la mise en place effective de l'ECMO est un objectif prioritaire.

1.1.3. Choc cardiogénique post arrêt cardiaque réfractaire sous ECMO

L'état hémodynamique post-ACR réfractaire traité par ECMO est une entité complexe. Il regroupe les conséquences, premièrement de l'ACR et du choc cardiogénique (CC), deuxièmement de l'ECMO qui, en rétablissant un débit, est responsable d'un syndrome d'ischémie-reperfusion.

Choc cardiogénique

L'état de choc se définit comme une insuffisance circulatoire aiguë, conduisant à une hypoperfusion tissulaire et pouvant aboutir à une défaillance multiviscérale. En clinique, c'est la survenue d'une hypotension artérielle systolique (PAS) (<90 mmHg) en dépit d'une expansion volémique adaptée.

L'hypotension artérielle constatée au cours du CC de l'arrêt cardiaque réfractaire réanimé sous ECMO est la conséquence de trois facteurs :

- une hypovolémie absolue,
- une hypovolémie relative par vasoplégie,
- une défaillance de la pompe cardiaque (choc cardiogénique).

Le choc cardiogénique post-arrêt cardiaque (CC post-ACR), est un choc mixte comprenant une composante restrictive (cardiogénique) et vasoplégique (vasculaire périphérique) [2], cette dernière est la conséquence du syndrome d'inflammation généralisée. Le recours aux amines vasopressives est nécessaire pour maintenir une pression de perfusion tissulaire. La noradrénaline apparaît actuellement comme le vasopresseur de choix dans le traitement de ces états [3].

La mesure du taux de lactate sanguin et sa clairance au cours de la prise en charge permettent d'obtenir une évaluation fiable du pronostic des patients [4]. Dans les phases précoces, une hyperlactatémie signe souvent la survenue d'une hypoxie tissulaire, même si d'autres phénomènes peuvent également y contribuer. Plus tardivement, l'activation de la glycolyse aérobie et éventuellement un retard de clairance deviennent prépondérants. Quel que soit le processus physiopathologique, la clairance du lactate permet de suivre l'impact de la réanimation menée sur l'évolution du choc.

Réanimation post ACR-réfractaire sous ECMO

Chez les patients qui survivent à la phase initiale de la prise en charge pré-hospitalière, l'évolution est habituellement marquée par deux types d'évènements :

- un état de CC post-ACR qui apparaît généralement entre la 4^{ème} et la 24^{ème} heure. En l'absence de traitement rapide et adapté, l'évolution se fait vers une défaillance multiviscérale et le décès [2].
- un pronostic neurologique sombre : deux tiers environ des patients qui survivent au syndrome de reperfusion précoce présentent par la suite des séquelles neuro-fonctionnelles évoluant parfois vers un état végétatif post-anoxique et un décès tardif [5].

L'ACR est un modèle d'ischémie-reperfusion trouvant son origine dans l'ACR qui est la forme extrême du choc cardiogénique [6]. La composante cardiogénique est prise en charge par l'ECMO tandis que la vasoplégie responsable d'une hypovolémie

relative est traitée simultanément par un vasopresseur et l'expansion volémique. Ces deux entités sont intrinsèquement liés [7]. Il existe une forte intrication entre le support volémique et le débit d'ECMO comme décrit ci-dessus. Ainsi, si la composante d'ischémie-reperfusion est majeure, l'ECMO peut ne pas assurer un débit suffisant, aggravant dans un cercle vicieux le syndrome d'ischémie-reperfusion.

Etat de choc post ACR-réfractaire

La physiopathologie du CC post-ACR est dominée par un syndrome d'ischémie-reperfusion globale et par une activation non spécifique de la réponse inflammatoire systémique. Au cours de la phase de *no-flow* ischémique, la diminution des apports en oxygène est contre-balançée par une diminution des besoins métaboliques. Cependant, si le métabolisme cellulaire reste sollicité ou si le temps d'ischémie se prolonge, les premières lésions d'anoxie cellulaire et tissulaire vont se constituer. La reperfusion débute lors de la phase de *low-flow* et se poursuit dans les heures qui suivent la restauration du débit par l'ECMO. Cette phase est à l'origine de la formation d'espèces radicalaires de l'oxygène et de l'azote responsables de la plupart des lésions fonctionnelles et structurelles à l'origine de la mort cellulaire [6]. Par l'intermédiaire des lésions de l'endothélium vasculaire, le phénomène d'ischémie-reperfusion est responsable d'une activation de l'inflammation proche de celle observée au cours des états septiques sévères : production de cytokines, activation du complément, synthèse de métabolites de l'acide arachidonique, expression de molécules d'adhésion leucocytaire par les cellules endothéliales. Ces stimuli permettent l'activation et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles participant à la réponse inflammatoire. Cette activation de la réponse inflammatoire systémique s'associe à des modifications de la coagulation, génératrices de lésions endothéliales secondaires, responsables à leur tour de thromboses et d'augmentation de la perméabilité capillaire et finalement de la défaillance multi-organes.

1.2. Etat des connaissances actuelles sur le CC-post-ACR

1.2.1. Microcirculation

La microcirculation est dégradée chez les patients en état de choc, que l'étiologie soit septique ou cardiogénique. De nombreux travaux soulignent la valeur pronostique de l'évolution du flux microcirculatoire et les liens entre microcirculation

altérée, défaillance d'organes et mortalité [8]. La microcirculation (vaisseaux de diamètre $<100\mu\text{m}$) doit être considérée comme un organe à part entière, responsable de la délivrance de l'oxygène et des nutriments aux tissus. Les mécanismes conduisant à la défaillance microcirculatoire sont nombreux et résultent d'une succession d'évènements impliquant les médiateurs de l'inflammation, les catécholamines endogènes, le tonus vasomoteur, les modifications endothéliales et des phénomènes de microthrombi. Tous concourent à une baisse des échanges gazeux microcirculatoires [9].

Une amélioration rapide de l'état microcirculatoire est corrélée avec une correction des défaillances d'organes, indépendamment de critères macro-hémodynamiques demeurés inchangés [10]; il n'est donc pas possible d'évaluer le statut microcirculatoire d'un patient en se fondant sur les données macro-hémodynamiques habituelles, mais en utilisant des techniques d'imagerie comme le Sidestream Darkfield Imaging (SDF) [11] ou des outils évaluant l'oxygénation tissulaire comme le Near Infrared Spectroscopy (NIRS).

1.2.2. Modulation de la pression artérielle dans la prise en charge des chocs

Lorsque la Pression Artérielle Moyenne (PAM) diminue en dessous de 60-65 mmHg (seuil d'autorégulation vasculaire), la perfusion des organes devient dépendante de la pression [12]. Augmenter la pression de perfusion d'organe au moins au niveau de leur seuil d'autorégulation pourrait améliorer la microcirculation des patients en état de choc [13]. Néanmoins, les agents vasoconstricteurs endogènes et exogènes, la thrombose, les déficits locaux de production d'oxyde nitrique, modifient à des valeurs supérieures les seuils de réactivité vasculaire ainsi que le seuil d'autorégulation [14]. Par conséquent, l'augmentation de la PAM pourrait améliorer la perfusion tissulaire.

Dans le contexte de choc septique, la preuve expérimentale sur le niveau de PAM reste controversée. L'altération de la microcirculation, évaluée par SDF, induite par le choc ne semble pas être plus améliorée par une réanimation à un niveau de PAM-Haute (75 mmHg et 85 mmHg) versus PAM-Standard (65 mmHg) [15]. Une seule étude humaine, l'étude SEPSIS-PAM [16], comparait les effets d'un objectif de PAM-Standard (65-70 mmHg) versus PAM-Haute (80-85 mmHg) dans la réanimation du choc septique. Un objectif de PAM-Haute ne permettait pas d'améliorer la mortalité

des patients à J28. Cependant les auteurs objectivaient une moindre altération de la fonction rénale chez les patients hypertendus chroniques dans le groupe PAM-Haute.

Dans le contexte de choc cardiogénique, peu d'études évaluent l'effet d'une augmentation de la PAM sur les paramètres hémodynamiques et la microcirculation. Une élévation courte et ponctuelle de la PAM par augmentation des doses de noradrénaline dans le choc cardiogénique serait associé à une amélioration des performances cardiaques et de la microcirculation mesurée par NIRS [17]. Il n'existe aucune étude sur le niveau de PAM dans le choc cardiogénique sous assistance cardiaque.

Basée sur les données du choc septique, la recommandation internationale sur le monitoring hémodynamique définit un objectif de PAM à 65 mmHg [18], alors que le consensus Allemand-Autrichien recommande une PAM entre 65-75 mmHg [19]. Des objectifs de PAM plus élevés (85 mmHg) pourraient améliorer la fonction cardiaque et la microcirculation des patients en choc cardiogénique avec composante vasoplégique [20]. Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'influence de la PAM sur la microcirculation chez les patients sous ECMO veno-artérielle en condition d'assistance totale (flux non pulsatile) dans un contexte de CC post-ACR réfractaire. Une PAM plus élevée pourrait améliorer le retour veineux, et par conséquent le débit d'ECMO, et diminuer la nécessité d'un support d'expansion volémique.

1.3. Problématique de recherche

Nous proposons d'étudier, dans un modèle porcin, les conséquences microcirculatoires et métaboliques d'une PAM-Haute versus PAM-Standard dans les six premières heures d'un arrêt cardiaque réfractaire sous assistance cardiaque totale par ECMO Veno-Artérielle.

1.3.1. Hypothèse principale

Notre hypothèse principale est qu'une augmentation de la PAM durant la phase précoce de réanimation du CC post-ACR réfractaire pourrait améliorer la microcirculation et réduire les conséquences de l'état de choc.

1.3.2. Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de la réanimation du CC post-ACR réfractaire à deux niveaux de PAM différents.

1.3.3. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de l'efficacité de la réanimation sur les conséquences microcirculatoires à l'étage capillaire, tissulaire et organique de ces deux stratégies de prise en charge.

1.3.4. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la clairance du lactate sur six heures.

1.3.5. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont l'évolution :

- des paramètres microcirculatoires : SDF sublingual, NIRS tissulaire au membre inférieur avec manœuvre d'occlusion vasculaire,
- des paramètres de perfusion et de fonction d'organe : débit sanguin dans l'artère rénale, fonction rénale avec créatininémie et hépatique avec transaminases.

	Objectifs	Critères de jugement
Principal	Efficacité de la réanimation	Clairance du lactate
Secondaires	Microcirculation à l'étage capillaire	SDF sublingual
	Microcirculation à l'étage tissulaire	NIRS tissulaire au membre inférieur
	Fonction d'organe : - rein - foie	Créatinine / Débit sanguin artère rénale Transaminases

Tableau 1 : Objectifs et critères de jugement de l'étude.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.1. Préparation de l'animal

Toutes les expériences sont conformes aux règles institutionnelles françaises concernant les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire. Elles sont réalisées sur des cochons mâles *Landrace* d'environ 50 kg. Une période de quarantaine de huit jours minimum est respectée avant l'entrée des animaux dans le protocole, permettant ainsi leur stabilisation physiologique et comportementale en réduisant le stress et favorisant ainsi nos conditions expérimentales. Vingt et un cochons sont prévus avec un taux d'échec du modèle attendu de 20 à 30 %. Les animaux sont randomisés en deux groupes selon l'objectif de pression artérielle moyenne après mise sous assistance cardiaque : groupe PAM-Standard (65-70 mmHg) ou groupe PAM-Haute (80-85 mmHg).

1.1.1. Induction d'anesthésie

L'animal est mis à jeûn la veille de l'expérimentation. Le jour de l'intervention, il reçoit une prémédication (kétamine 15 mg/kg + midazolam 0,1 mg/kg). Au bloc opératoire, après pose d'une voie veineuse périphérique sur l'oreille, l'anesthésie est induite par un bolus de propofol (2 mg/kg de propofol 1%) en intra-veineux direct (IVD), sufentanil (0,3 µg/kg) IVD, et cisatracurium (0,4 mg/kg) IVD. L'animal est intubé puis ventilé en mode volume assisté contrôlé selon les paramètres suivants : volume courant (V_t) = 10 mL/kg, fréquence respiratoire (FR) = 22/min, rapport volume inspiré/expiré (I/E) = $\frac{1}{2}$, pression expiratoire positive (PEP) = 5 mmHg et fraction inspirée en oxygène (FiO_2) = 25%. L'anesthésie est entretenue par propofol (7 mg/kg/h), sufentanil (0.2 µg/kg/min) et cisatracurium (0.9 mg/kg/h). Le volume circulatoire est maintenu par perfusion de sérum salé isotonique à 10 mL/kg/h. Une antibioprophylaxie est réalisée avant incision par amoxicilline-acide clavulanique 2g/200mg IVD. Une prévention de la fibrillation per-sternotomie est réalisée par administration d'amiodarone (6 mg/kg) et de sulfate de magnésium (60 mg/kg), le tout dilué dans 100 mL de NaCl 0,9% perfusé sur 30 minutes.

1.1.2. Monitoring et phase chirurgicale

L'animal est monitoré par un enregistrement électrocardiographique (ECG) continu. Les voies d'abord vasculaires sont réalisées chirurgicalement pour permettre

l'introduction des cathéters : cathéter artériel 5 French (Fr) (Seldicath, Plastimed Prodimed ®) dans l'artère carotide commune droite, cathéter introducteur deux lumières 8 Fr (Arrow®) pour la sonde de Swan-Ganz (7.5 Fr heparin Edwards Lifescience®) dans la veine jugulaire interne droite. Après laparotomie médiane basse, un cathéter vésical est placé pour estimer la diurèse horaire. L'artère rénale droite est abordée chirurgicalement par voie sous costale rétro-péritonéale pour y placer une bague doppler de mesure de débit sanguin continu. Le scarpa gauche est disséqué jusqu'à libérer l'artère fémorale gauche.

Après sternotomie et ouverture du péricarde, une bague doppler est mise en place sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA) distale. En cas de fibrillation ventriculaire inopinée à cette étape, l'animal est réanimé classiquement par chocs électriques internes (150 joules puis 300 joules). Une dose charge d'héparine (100 UI/kg IVD) est réalisée avant la phase de canulation. Après dissection chirurgicale du scarpa droit la canule artérielle est insérée dans l'artère fémorale commune droite. La canule veineuse est insérée dans la veine fémorale commune droite ou centralisée au niveau de l'auricule droit selon les conditions locales.

1.1.3. Points limites

Les points limites à la poursuite de l'expérimentation sont :

- La perte sanguine supérieure à 1000 mL avec état de choc (PAM < 65 mmHg ou baisse de la PAS de plus de 30 mmHg par rapport à la mesure basale).
- La fibrillation ventriculaire avec arrêt cardio-circulatoire réfractaire avant réalisation des mesures basales.

1.2. Protocole expérimental

1.2.1. Réalisation de l'arrêt cardiaque d'origine ischémique

L'IVA est ligaturée chirurgicalement au niveau proximal. L'évolution physiologique se fait vers l'arrêt cardiaque soit :

- en fibrillation ventriculaire : l'animal est alors défibrillé par palettes internes à 150 joules une fois puis à 300 joules en l'absence de reprise d'un rythme sinusal.
- en asystolie.

Après une phase de *no-flow* de une minute, l'animal est réanimé (période de *low-*

flow) par massage cardiaque interne pour un temps total de bas débit de 20 minutes.

1.2.2. Assistance cardiaque

Vingt minutes après le début de l'état de choc (H0), l'ECMO (Rotaflow Centrifugal Pump System®, Maquet, Rastatt, Allemagne et Affinity Fusion Oxygenator, Medtronic Perfusion System, Minneapolis, USA) est démarrée en normothermie. La température est réglée grâce à un groupe thermique relié à l'ECMO. Les paramètres de la machine sont les suivants : débit théorique du cochon = 60-70 mL/kg/min, FiO₂ = 60%, balayage = 3 L/min. Le flux, non pulsatile, est contrôlé par l'aspect de la courbe de l'onde pouls sur le scope.

1.2.3. Poursuite du protocole

Durant les six heures de protocole, le remplissage vasculaire est titré sur les chutes inopinées de débit d'ECMO et l'oscillation des canules. L'objectif de PAM est maintenu par l'adjonction de noradrénaline selon le groupe de randomisation : PAM-Standard (65-70 mmHg), PAM-Haute (80-85 mmHg). La mise à mort de l'animal se fait après les mesures de la sixième heure (H6) par injection de potassium après bolus de sédation et arrêt de l'assistance cardiaque.

1.3. Paramètres évalués

1.3.1. Paramètres hémodynamiques et biologiques

La fréquence cardiaque (FC), les pressions artérielles systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM) sont mesurées en continu. Les débits sanguins locaux sont enregistrés en continu par la mise en place de bague doppler à différents niveaux : rénal et coronarien. La SvO₂ est mesurée en continu avec une sonde placée dans l'artère pulmonaire. Les mesures biologiques basales comportent : gaz du sang, lactate, créatinine sanguine, enzymes hépatiques (ASAT, ALAT). Ces mesures sont répétées à H0, H3 et H6. La clairance était calculée selon la formule : clairance lactate = $([\text{lactate H0} - \text{lactate H6}] \times 100 / \text{lactate H0})$.

1.3.2. Microcirculation

SDF (Sidestream Darkfield Imaging)

La technique de Sidestream Dark field (SDF) permet de visualiser le flux microcirculatoire à la surface des muqueuses, au moyen d'une caméra (Microscan®, MicroVisionMedical, Amsterdam, Pays Bas). L'acquisition d'images et leur

interprétation sont réalisées suivant les recommandations internationales [21]. Les images de microcirculations sont recueillies sous forme de vidéos numériques, directement visualisées et enregistrées sur un ordinateur au format AVI. Après mise au point de la focale, cinq séquences d'images de 20 secondes minimum sont réalisées en sublingual dans des zones distinctes pour analyse a posteriori. Une série de cinq vidéos est réalisée au temps basal, H0, H3, H6. Les images sont interprétées a posteriori grâce au logiciel AVA3 (MicroVisionMedical®, Amsterdam, Pays Bas) avec une caractérisation semi-quantitative du flux microvasculaire. Tous les vaisseaux visibles sur les séquences sont démarqués manuellement. La densité totale des vaisseaux (Total Vessel Density - TVD; mm/mm²) est calculée comme la longueur totale des vaisseaux divisée par la surface de la zone d'intérêt. La perfusion est qualitativement décrite comme un flux continu (> 20 secondes), flux absent ou intermittent (absence de flux < 50% du temps). Les vaisseaux avec un diamètre inférieur à 20 nm sont définis comme des petits vaisseaux. L'image vidéo est divisée par trois lignes horizontales et trois lignes verticales équidistantes pour calculer la proportion des petits vaisseaux perfusés (proportion of Perfused Small Vessels - PPV ; %) comme le nombre de petits vaisseaux perfusés (flux continu > 20 secondes) croisant les lignes, divisé par le nombre total de petits vaisseaux croisant les lignes. La densité des vaisseaux perfusés (Perfused Vessel Density - PVD; mm/mm²) est une estimation de la densité capillaire fonctionnelle (densité de petits vaisseaux multipliée par la proportion des petits vaisseaux perfusés). Les principaux flux des petits vaisseaux sont cotés de 0 à 3 (0 = absent, 1 = intermittent, 2 = altéré, et 3 = normal). Le type dominant de flux des petits vaisseaux est défini pour chacun des quatre quadrants de l'image et l'index de flux microvasculaire (microvascular flow index - MFI) est calculé.

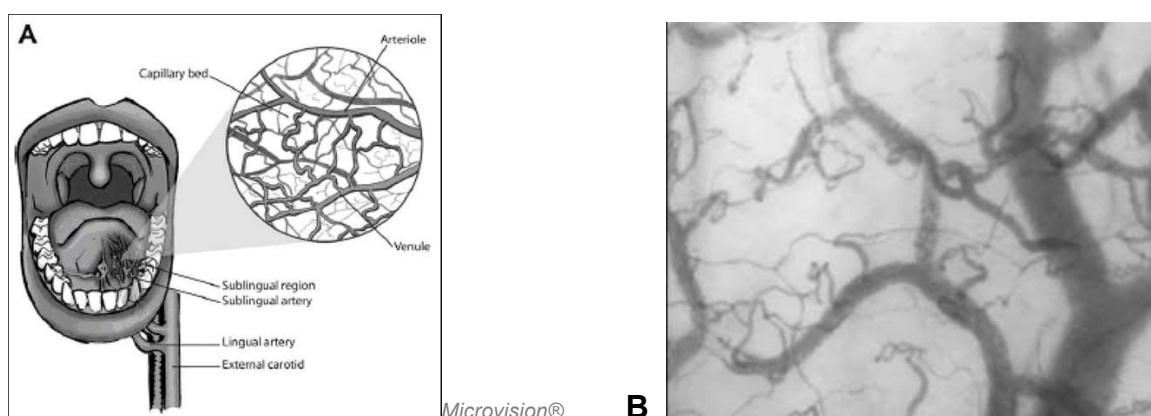


Figure 3 (A et B) : Microcirculation sublinguale visualisée par SDF.

(A) : Localisation de l'acquisition des vidéos de SDF chez l'homme. (B) : Image de la microcirculation sublinguale obtenue.

NIRS (Near Infrared Spectroscopy)

Parmi les techniques qui permettent d'évaluer l'oxygénation tissulaire, la spectroscopie de proche infrarouge (ou NIRS) présente également l'avantage de pouvoir tester la réactivité microvasculaire au cours des états de choc [22]. Le capteur de NIRS (InSpectra® Tissue Spectrometer, Model 325, Hutchinson Technology Inc., Hutchinson, MN, USA) est placé sur une zone musculaire rasée au niveau de la face postérieure de la cuisse droite en regard des muscles gracile, semi-membraneux et adducteurs. Le faisceau lumineux transmis par la sonde a une pénétration intra-tissulaire d'environ 25 mm ce qui permet une mesure de la StO₂ du tissu musculaire [23]. Après une phase de stabilisation du signal pendant une minute, un test d'occlusion vasculaire est réalisé au temps basal, H0, H3, H6.

Le test d'occlusion est réalisé par compression manuelle de l'artère iliaque interne gauche durant trois minutes. La levée de l'occlusion produit la reperfusion et une phase d'hyperhémie. Ce phénomène reflète une vasodilatation locale intense après le stimulus ischémique provoqué par interruption complète du débit sanguin artériel. L'hyperhémie traduit à la fois le rétablissement du flux microcirculatoire dans des micro-vaisseaux auparavant perméables et le recrutement de capillaires supplémentaires qui n'étaient pas ou peu perfusés avant le stimulus ischémique. La séquence occlusion artérielle-réaction d'hyperhémie réalise donc un test dynamique de la réactivité microcirculatoire musculaire. Les données recueillies sont analysées a posteriori, utilisant le logiciel InSpectra (InSpectra® Analysis Program, Version 2.0, Hutchinson Technology Inc., Hutchinson, MN, USA). On évalue alors la valeur de StO₂ basale (%), la pente de décroissance de la StO₂, la pente de remontée de la StO₂, la valeur maximale de la StO₂ lors de la phase d'hyperhémie pour calculer le ΔStO_2 (StO₂ maximum-StO₂ basale).

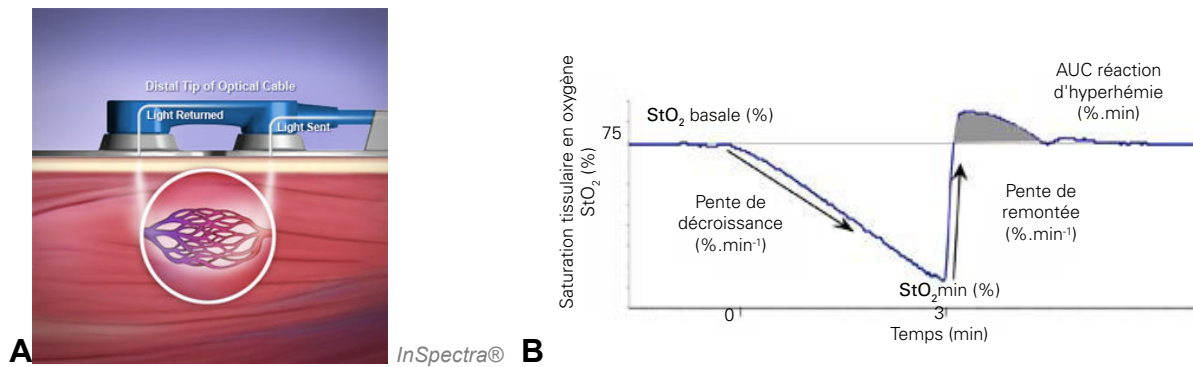


Figure 4 : (A) Capteur de NIRS et (B) manœuvre d'occlusion vasculaire.

Évolution schématique de la StO₂ au cours d'un test d'occlusion vasculaire artérielle ΔStO_2 : différence entre la StO₂ maximale au cours de la phase de reperfusion et la StO₂ de base ; pente de décroissance de la StO₂ : taux de désaturation de la StO₂ durant la période ischémique ; pente de remontée de la StO₂ : taux de resaturation de la StO₂ durant la phase initiale de reperfusion.

1.4. Méthode statistique

Les résultats sont exprimés en médiane [minimum-maximum]. Les différences intergroupes pour l'état basal et pour les données à un temps fixe sont évaluées par un test non apparié de Mann-Whitney. Les différences intergroupes et intragroupes des données d'évolution au cours du protocole sont évaluées par analyse de variance à deux facteurs (2-way ANOVA). Les données statistiques sont traitées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 6® (GraphPad Software, San Diego, USA). Une différence avec p inférieur à 0,05 est considérée comme significative.

III. RÉSULTATS

1.1. Caractérisation de l'état de choc

1.1.1. Population basale

Vingt et un cochons (*Sus scrofa domesticus*) Landrace mâles ont été utilisés pour cette expérimentation. Cinq animaux étaient en état de choc hémorragique après la phase de canulation. Pour deux animaux, la machine d'ECMO ne tournait pas au débit théorique. Au total sept animaux ne remplissaient pas les critères d'inclusion et étaient donc exclus. Quatorze animaux ont été inclus et randomisés en deux groupes: PAM-Standard (n=7) et PAM-Haute (n=7). Les paramètres hémodynamiques et biologiques à l'état basal étaient comparables (Tableau 2).

Variables	Groupe PAM-Standard (n=7)		Groupe PAM-Haute (n=7)		p
Poids (kg)	54	[44-60]	55	[44-65,5]	0,877
FC (/min)	98	[79-108]	98	[78-111]	0,822
PAM (mmHg)	78	[76-95]	89	[71-127]	0,833
pH	7,41	[7,34-7,49]	7,41	[7,32-7,56]	0,786
pCO ₂ (mmHg)	46	[40-54]	44	[31-52]	0,476
pO ₂ (mmHg)	128	[77-427]	199	[90-437]	0,689
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	29	[26-31]	26	[24-32]	0,289
SpO ₂ (%)	100	[93-100]	100	[98-100]	0,904
Lactate (mmol/L)	2,1	[1,2-2,4]	2,1	[1,4-2,1]	0,390
Hb (g/dL)	10,8	[9,2-12,3]	9,8	[8,2-10,8]	0,071
SvO ₂ (%)	76	[43-87]	79	[74-88]	0,206
StO ₂ (%)	45	[29-58]	33	[31-37]	0,067
Débit rénal (mL/min)	125	[50-235]	92	[26-126]	0,104
Débit coronarien (mL/min)	40	[13-115]	41	[10-115]	0,648
Perte sanguine (mL)	100	[10-300]	15	[10-100]	0,148
ASAT (UI/L)	36	[19-49]	29	[22-35]	0,195
ALAT (UI/L)	43	[29-86]	38	[33-55]	0,904
Créatinine (mmol/L)	10,5	[8-15,2]	12,1	[10,3-15,2]	0,101

Tableau 2 : Caractéristiques basales de chacun des groupes.

Au temps basal (HB) il n'y avait pas de différence entre les deux populations. Résultats présentés en médiane [minimum-maximum].

1.1.2. Comparaison de l'état de choc entre les deux groupes

Les arrêts cardiaques étaient principalement en fibrillation ventriculaire (n=13/14). Le délai médian (en minutes) entre l'occlusion vasculaire et l'arrêt cardiaque était comparable entre les groupes PAM-Standard versus PAM-Haute (4 min [0,10 ; 9] vs 1,15 min [0,30 ; 5], $p=0,219$). Les durées médianes (en minutes) étaient

comparables pour le *no-flow* (1 min [0,45 ; 1,15] vs 1,15 min [1 ; 1,30], $p=0,09$) et le *low-flow* (15 min [10 ; 20] vs 18 min [10 ; 19], $p=0,69$). La gravité de l'état de choc obtenu était comparable sur la lactatémie (en mmol/L) à H0 (9,6 mmol/L [8,3 ; 10,8] vs 8,8 mmol/L [6,6 ; 13], $p=0,779$) (Tableau 3).

	Groupe PAM-Standard (n=7)		Groupe PAM-Haute (n=7)		p
ACR (FV/asystolie)	6/1		7/0		
Délai occlusion-ACR (min,sec)	4	[0,10-9]	1,15	[0,30-5]	0,219
Durée no-flow (min,sec)	1	[0,45-1,15]	1,15	[1-1,30]	0,093
Durée low-flow (min)	15	[10-20]	18	[10-19]	0,690
Total bas débit (min)	20,15	[19,45-21,50]	21	[20-21,45]	0,684
Lactatémie H0 (mmol/L)	9,6	[8,3-10,8]	8,8	[6,6-13]	0,779

Tableau 3 : Durée des phases de bas débit.

Il n'y avait pas de différence entre les deux populations lors de la réalisation de l'état de choc sur le délai entre l'occlusion de l'IVA et l'arrêt cardiaque, la durée de no-flow, la durée de low-flow. Résultats présentés en médiane [minimum-maximum].

1.2. Évolution sur les six premières heures

1.2.1. Évolution de la PAM et du débit d'ECMO durant le protocole

La pression artérielle moyenne était significativement plus haute dans le groupe PAM-Haute que dans le groupe PAM-Standard ($p=0,001$) (Figure 5). Pendant les six heures de protocole, le débit d'ECMO était stable et comparable dans chaque groupe ($p=0,562$) (Figure 6).

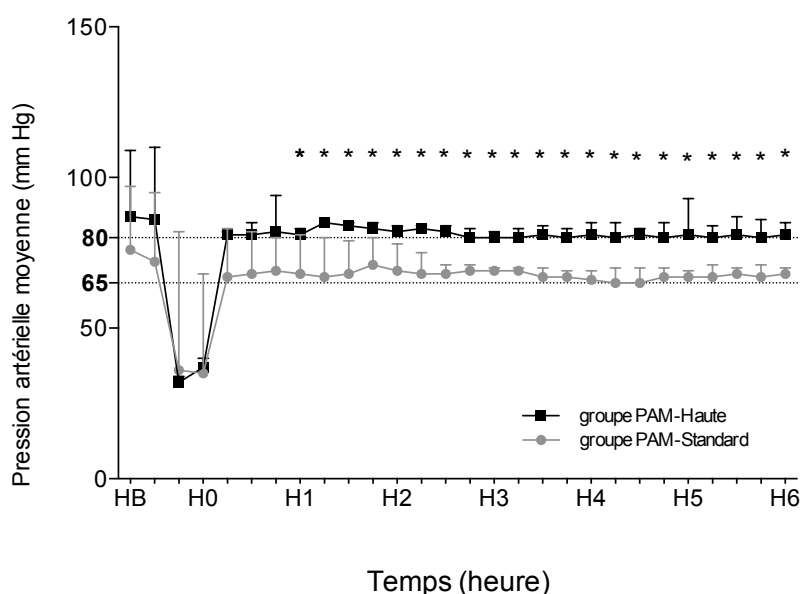


Figure 5 : Pression artérielle moyenne pendant six heures.

HB pour l'état basal, puis évolution au cours du temps (en heure) de la pression artérielle moyenne cible. Chute de la PAM attendue lors de la phase de bas débit entre HB et H0. Différence significative entre les deux populations ($p=0,001$) sur la durée du protocole entre H0 et H6 ($p=0,001$).

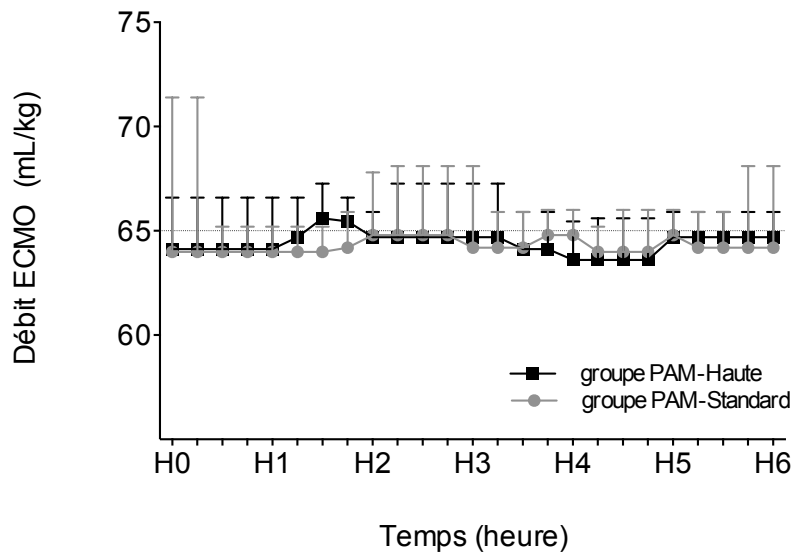


Figure 6 : Débit d'ECMO pendant les 6 heures de protocole.

Stabilité du débit d'ECMO exprimé en ml/kg durant les six heures du protocole, sans différence entre les groupes ($p=0,562$).

1.2.2. Quantité de noradrénaline et de fluide perfusée durant le protocole

La quantité de noradrénaline totale perfusée (en $\mu\text{g/kg}$) n'était pas différente entre les groupes PAM-Standard versus PAM-Haute ($35,85 \mu\text{g/kg}$ [0 ; 1391] vs $733 \mu\text{g/kg}$ [0 ; 3125], $p=0,453$) (Figure 7). Il n'y avait pas de différence entre les groupes sur la quantité totale de fluide perfusée (en mL) pour maintenir un débit d'ECMO cible (5000 mL [2000 ; 19000] vs 4000 mL [1200 ; 20000], $p=0,596$) (Figure 8).

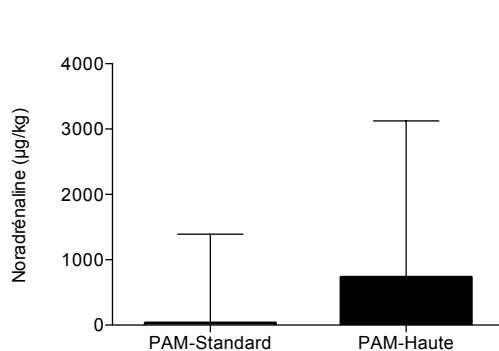


Figure 7 : Dose totale de noradrénaline perfusé dans les deux groupes pendant la durée du protocole.

Pas de différence significative entre les deux groupes sur la quantité totale de noradrénaline perfusée sur six heures, $p=0,453$.

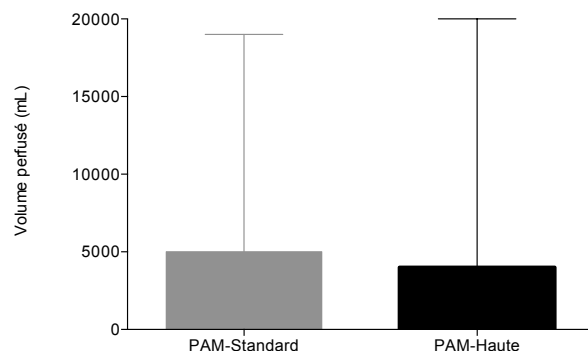


Figure 8 : Dose totale de fluide perfusé dans les deux groupes pendant la durée du protocole.

Pas de différence significative entre les deux groupes sur la quantité totale de fluide perfusé sur six heures, $p=0,596$.

1.3. Critère de jugement principal

La lactatémie sanguine (mmol/L) post-choc était comparable dans les groupes PAM-Standard et PAM-Haute ($9,6 \text{ mmol/L}$ [8,3 ; 10,8] vs $8,8 \text{ mmol/L}$ [6,6 ; 13]; $p=0,779$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur son évolution à la

sixième heure (H6) ($p=0,5131$) (Figure 9). Il n'y avait pas de différence entre les groupes sur la clairance du lactate (en %) entre H0 et H6 (65 % [-12 ; 77] vs 4,5 % [-50 ; 71], $p=0,60$) (Figure 10).

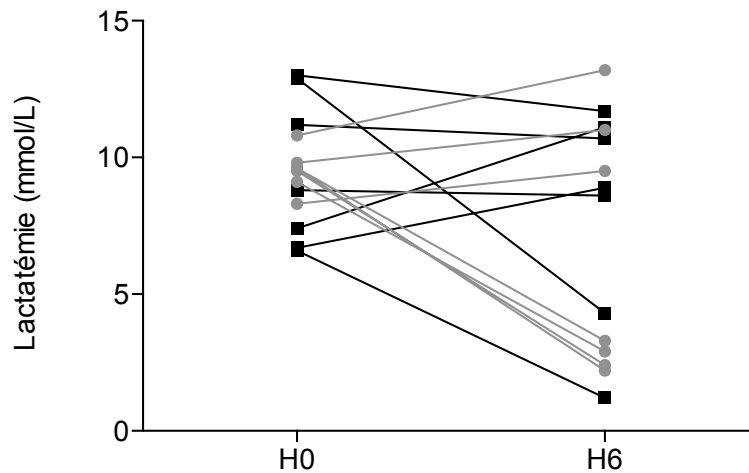


Figure 9 : Evolution de la lactatémie au cours du protocole.

H0 pour temps post-choc, H6 à la fin du protocole. Pas de différence significative entre les groupes PAM-Standard et PAM-Haute sur l'évolution de la lactatémie en mmol/L.

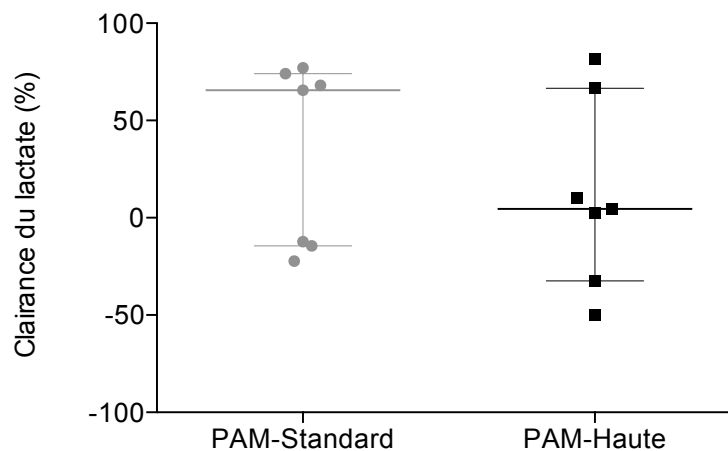


Figure 10 : Clairance du lactate sur six heures.

Pas de différence significative sur la clairance du lactate en % entre H0 et H6 (65 [-12-77] vs 4,5 [-50- 71], $p=0,60$).

1.4. Critères de jugement secondaires

1.4.1. Sidestream Darkfield Imaging

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes au cours du protocole sur la densité des petits vaisseaux (Total Small Vessel Density) ($p=0,246$) (Figure 11.A), sur la densité de petits vaisseaux perfusés (Perfused Small Vessel

Density) ($p=0,262$) (Figure 11.B), sur la proportion de petits vaisseaux perfusés (Proportion of Small Perfused Vessels) ($p=0,581$) (Figure 13.C), et sur l'index de flux microvasculaire (Microvascular flow index) ($p=0,23$) (Figure 13.D).

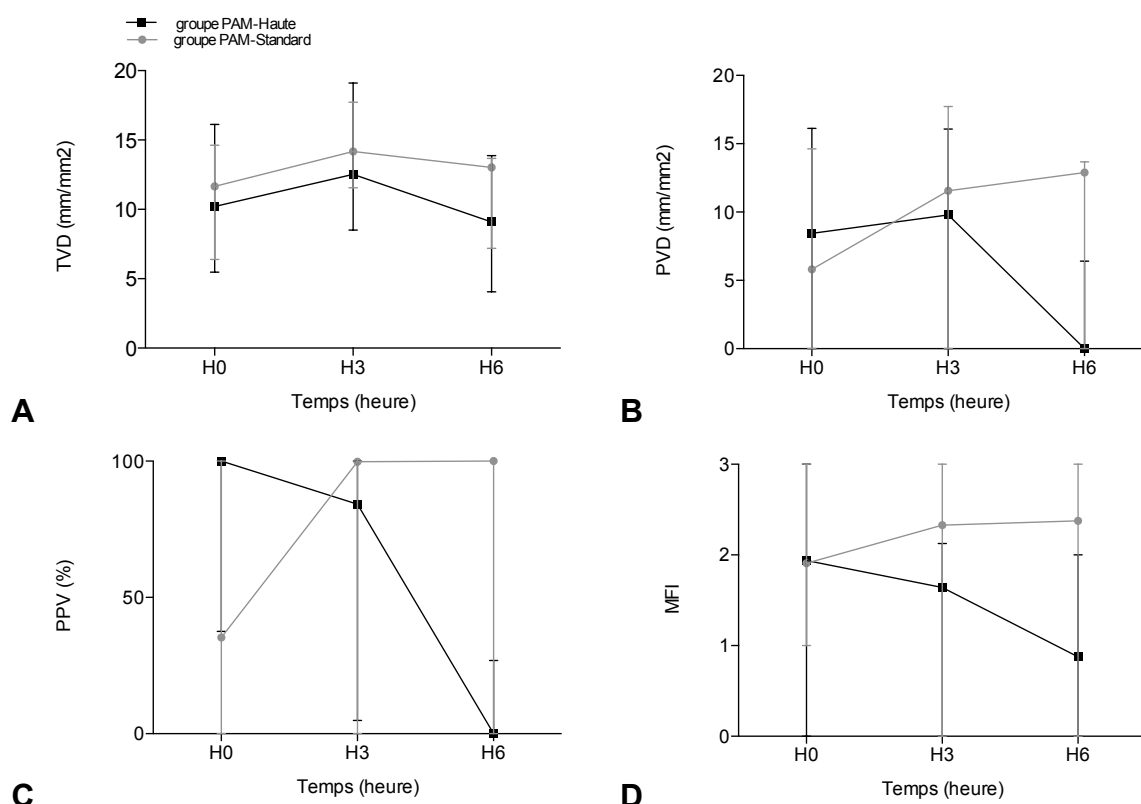


Figure 11 : Paramètres de microcirculation mesurés par SDF.

(A) : TVD (Total Vessel Density) pas de différence entre les groupes ($p=0,246$) et pas de différence au cours du temps ($p=0,139$); (B) : PVD (Perfused Vessel Density) pas de différence entre les groupes ($p=0,262$); (C) : PPV (Proportion of Small Perfused Vessels) pas de différence significative entre les groupes ($p=0,581$); (D) : MFI (Microvascular flow index) pas de différence significative entre les groupes au cours du temps ($p=0,23$).

1.4.2. Near Infrared Spectroscopy

Les paramètres d'oxygénation tissulaire étaient mesurés par NIRS avec des données exploitables pour 12 animaux (PAM-Standard $n=6$; PAM-Haute $n=6$). La StO_2 basale évoluait sans différence entre les groupes PAM-Standard et PAM-Haute ($p=0,874$) (Figure 12.A). Après trois minutes d'ischémie correspondant à la manœuvre d'occlusion vasculaire, on ne notait pas de différence entre les groupes aux différents temps (H0, H3, H6) sur les paramètres de vasoréactivité : pente de décroissance ($p=0,874$), pente de récupération ($p=0,062$), ΔStO_2 ($p=0,598$) (Figures 12 B, C, D).

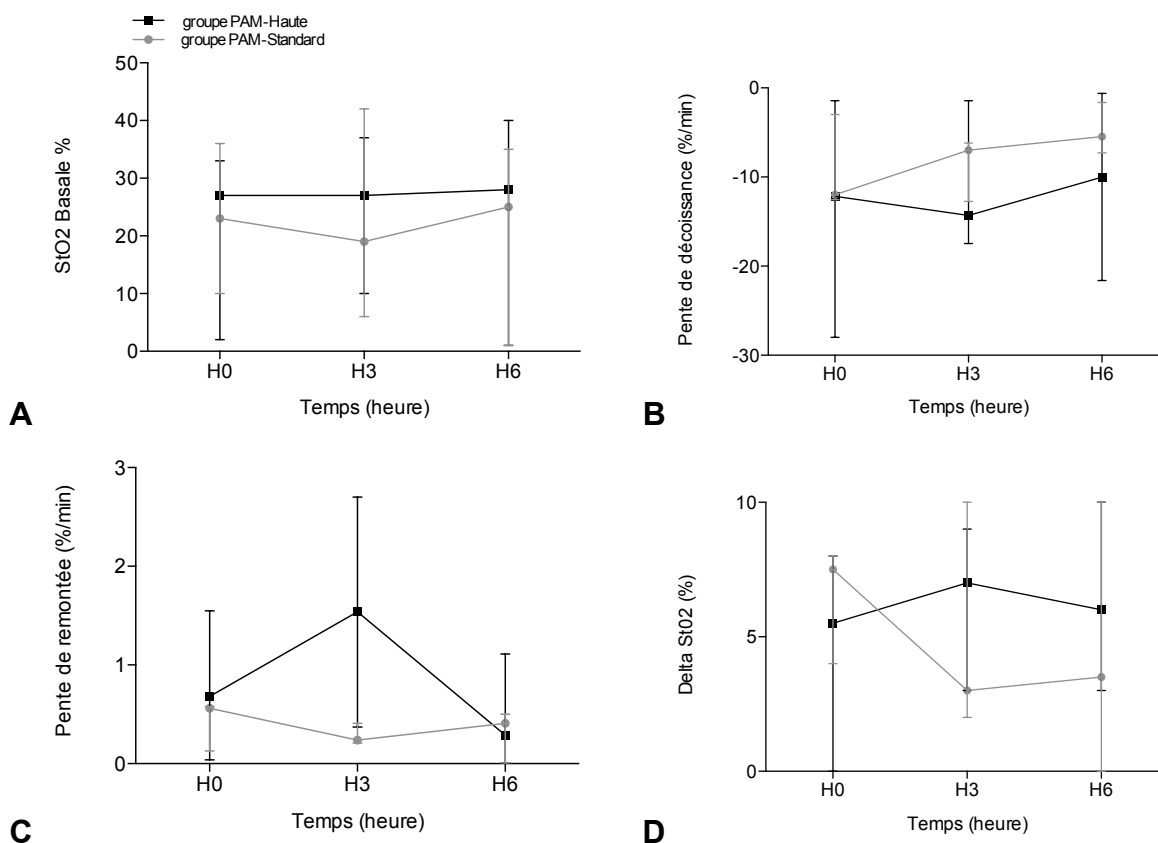


Figure 12 : Variables du NIRS dans les deux groupes au cours du protocole.

(A) : La StO2 basale était comparable dans les deux groupes ($p=0,874$) aux différents temps. (B) : La pente de décroissance de la StO2 pendant la manœuvre d'occlusion n'était pas différente entre les groupes ($p=0,874$) au cours du temps. (C) : La pente de remontée de la StO2 n'était pas différente entre les deux groupes ($p=0,062$) au cours du temps. (D) : Le Δ StO2 (StO2 max-min pendant la phase d'hyperhémie) était comparable entre les groupes au cours du temps ($p=0,598$).

1.4.3. Fonction d'organe

Évaluation de la fonction rénale

La diurèse (en mL) sur les six heures du protocole était altérée mais comparable dans les deux groupes PAM-Standard et PAM-Haute (200 mL [150-400] vs 400 mL [75-1100], $p=0,701$) (Figure 13). Le taux de créatinine sanguine augmentait significativement au moment du choc ($p=0,0003$) correspondant au développement de la défaillance rénale, sans différence entre les groupes ($p=0,235$) (Figure 14).

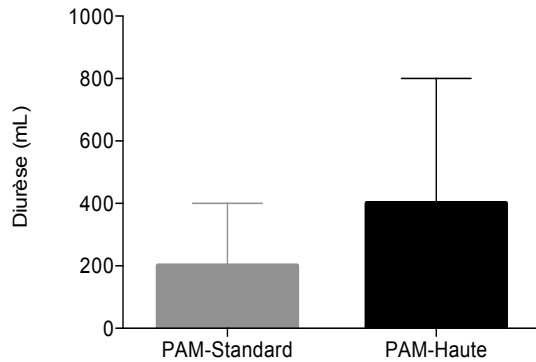


Figure 13 : Diurèse à H6.

Pas de différence significative entre les groupes sur la diurèse des six heures ($p=0,701$).

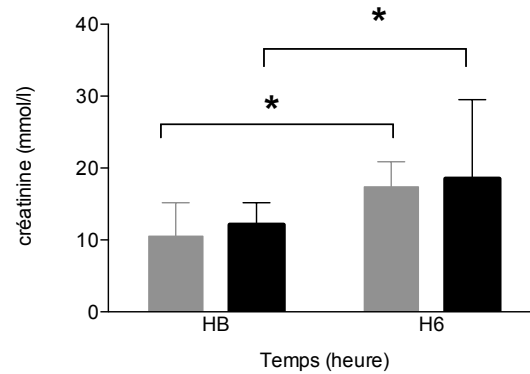


Figure 14 : Evolution de la créatinine sanguine.

HB pour temps basal, H6 à la fin du protocole. Augmentation significative du taux de créatinine (mmol/l) au cours du temps ($p=0,0003$). Pas de différence significative entre les groupes ($p=0,235$).

Le débit sanguin dans l'artère rénale mesuré (en mL/min) par une bague doppler chutait pendant la phase de bas débit et restait inférieur au débit basal pendant le temps de la reperfusion, sans différence entre les groupes ($p=0,148$) (Figure 15).

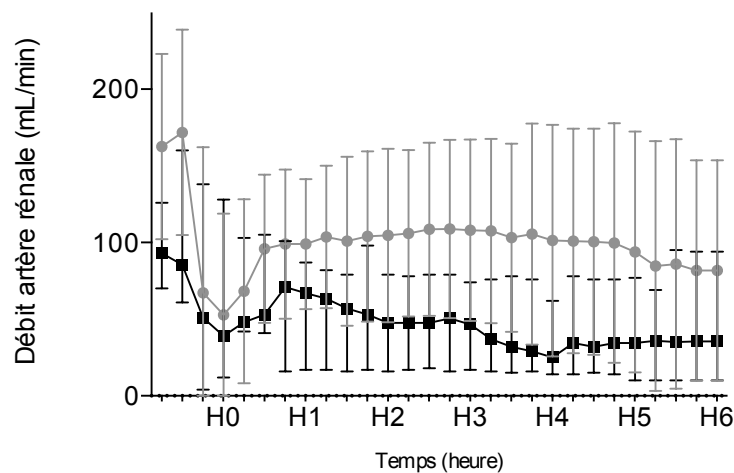


Figure 15 : Evolution du débit sanguin dans l'artère rénale.

Évolution au cours du temps (en heure) du débit sanguin dans l'artère rénale (en mL/min). Chute du débit attendue lors de la phase de bas débit entre H baseline et H0. Pas de différence significative entre les deux populations ($p=0,148$) sur la durée du protocole. Mesures réalisées sur $n=10$.

Évaluation de la fonction hépatique

Le taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) augmentait significativement ($p=0,043$) entre le temps basal et H6. Cette augmentation était significativement plus importante dans le groupe PAM-Standard ($p<0,0001$). Le taux d'alanine aminotransférase (ALAT) restait stable ($p=0,781$) sans différence entre les groupes ($p=0,192$) (Figure 16).

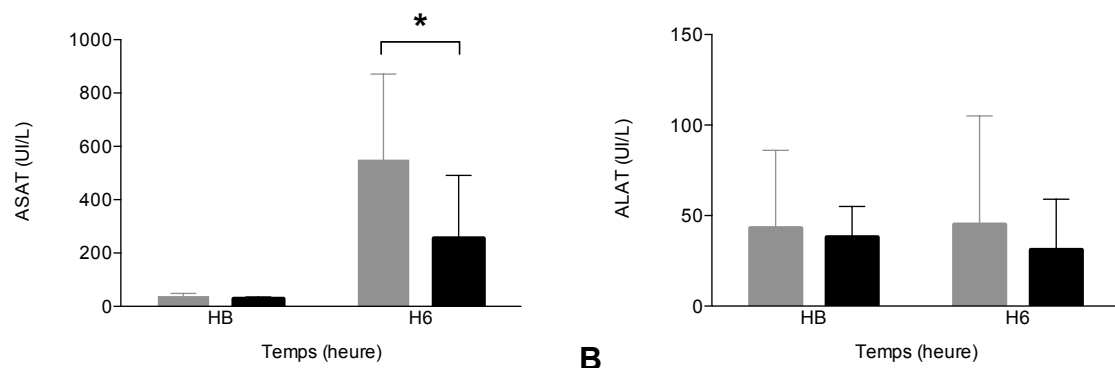


Figure 16 : Evolution des transaminases dans les deux groupes au temps basal et H6. HB pour mesure basale. H6 pour mesure à H6. (A) : Augmentation significative des ASAT au cours du temps ($p=0,043$) et significativement plus élevée dans le groupe PAM-Standard ($p=0,001$). (B) : Stabilité au cours du temps du taux d'ALAT ($p=0,781$) sans différence entre les populations ($p=0,192$).

IV. DISCUSSION

1.1. Synthèse des résultats

Dans un modèle porcin de CC post-ACR réfractaire traité par ECMO, nous avons comparé une stratégie de réanimation hémodynamique avec un objectif de PAM-Haute à 80-85 mmHg versus un objectif de PAM-Standard à 65-70 mmHg. Ces deux stratégies sont, sur nos résultats, équivalentes :

- on ne notait pas de différence sur la clairance de la lactatémie,
- les volumes de remplissage vasculaire et les doses perfusées de noradrénaline étaient équivalents,
- les paramètres de fonction tissulaire, microvasculaire et d'organes étaient comparables.

1.2. Discussion des méthodologies et des résultats

1.2.1. Modèle animal

Le modèle animal utilisant les cochons *Landrace* est adapté aux expérimentations avec évaluation hémodynamique et mise sous ECMO. Le poids et l'anatomie de ces animaux permettent l'utilisation des mêmes matériaux qu'en clinique humaine avec des posologies comparables. La mortalité avant le début du protocole était de 24%, liée à des complications hémorragiques lors de la phase de canulation. Malgré l'aide de chirurgiens cardiaques expérimentés, l'anatomie des vaisseaux fémoraux rend difficile cet acte technique. Deux animaux n'étaient pas inclus pour des problèmes de circuit d'ECMO empêchant de tourner au débit théorique.

Les études expérimentales antérieures (modèle porcin) évaluaient les stratégies de récupération d'une activité cardiaque stable après l'induction d'un ACR mais n'évaluaient pas la stratégie de réanimation hémodynamique post-ACR [24]. Notre modèle se voulant pragmatique, conformément aux pratiques acceptées en clinique humaine, la durée de *no-flow* a été réduite au maximum et la durée de *low-flow* prolongée. Ceci afin de mimer au plus près la situation clinique.

1.2.2. Paramètres hémodynamiques, remplissage vasculaire et vasopresseur

La PAM était mesurée en carotidien droit pour avoir un reflet de la pression artérielle centrale en aval de la canule de réinjection [25]. Sous ECMO, la PAM est dépendante du débit de la machine et du tonus vasculaire. Le débit de la machine

est dépendant de la précharge (remplissage vasculaire). Dans notre travail, le débit d'ECMO était calculé à 70 mL/kg/min et restait fixe pendant le protocole sous couvert d'une volémie optimale. Ce travail ne permettait pas de montrer une épargne de remplissage dans le groupe PAM-Haute. Il aurait été légitime de penser qu'une PAM-Haute permettrait un meilleur retour veineux, donc un meilleur débit d'ECMO sans apport de fluide externe. En effet, il a été montré chez les patients en choc septique qu'une baisse de la dose de noradrénaline perfusée diminuait la PAM, les résistances vasculaires périphériques et le retour veineux [26]. Néanmoins l'absence d'augmentation significative de la quantité de noradrénaline pourrait expliquer l'échec de la réduction du volume perfusé.

1.2.3. Critère de jugement principal

La clairance du lactate a été évaluée comme un marqueur fiable de la qualité de la réanimation [4]. Dans notre étude, une stratégie de PAM-Haute ne permettait pas d'améliorer ce paramètre. Dans la littérature, on retrouve qu'une clairance du lactate inférieure à 70% dans les 48 heures de prise en charge d'un choc cardiogénique post-infarctus du myocarde traité par circulation extracorporelle est prédictif de la mortalité intra-hospitalière [27]. Les autres paramètres associés à la mortalité n'étaient pas applicables dans notre étude (âge, échec de la revascularisation lors de l'angioplastie, CRP).

1.2.4. Critères de jugement secondaire

Le but du traitement vasopresseur était d'améliorer la pression de perfusion tissulaire en augmentant la PAM, tout en évitant une vasoconstriction excessive. Les mesures de SDF montraient qu'une augmentation de la PAM avec la perfusion de noradrénaline tendait à diminuer le Microvascular Flow Index (MFI), la proportion des vaisseaux perfusés (PPV), et la densité des vaisseaux perfusés (PVD). Ces résultats concordent avec ceux des études qui évaluent l'effet d'une augmentation de la PAM dans le choc septique [15]. La StO₂ basale mesurée par NIRS au membre inférieur était largement plus basse que dans les études comparables [28]. Ceci pouvait être lié à la présence de la canule d'ECMO dans l'aorte descendante, sans reperfusion des membres inférieurs. Les résultats ne nous permettent pas de conclure à une différence de vasoréactivité entre les deux groupes.

On trouve une littérature discordante concernant l'influence de la PAM sur la fonction

rénale dans les états de chocs. Pour certains, une PAM au-dessus de 75 mmHg augmentait la diurèse et améliorait la fonction rénale dans le choc septique [29]. Dans d'autres études, une augmentation de PAM ne permettait pas d'améliorer la fonction rénale des patients en choc septique. En effet, une augmentation de la PAM de 65 mmHg à 85 mmHg par des vasopresseurs ne mettait pas en évidence d'amélioration des paramètres métaboliques et de la fonction rénale [30]. Lors d'une titration de noradrénaline pour trois objectifs de pressions (65 mmHg à 75 mmHg puis 85 mmHg), il n'y avait pas d'effets sur la diurèse et les paramètres d'oxygénation tissulaire [31]. Dans l'étude humaine SEPSIS-PAM [15], une réanimation avec un objectif PAM-Haute avait une influence bénéfique sur la fonction rénale uniquement dans une sous-population de patients hypertendus chroniques. Notre étude ne permet pas de trancher sur cette question. Le débit sanguin dans l'artère rénale semblait meilleur dans le groupe PAM-Standard mais sans significativité et sans conséquence sur l'évolution de la valeur de créatinine sanguine.

1.3. Limites de l'étude

La manipulation du modèle utilisé était complexe. Il était difficile d'obtenir des critères de gravité objectifs et le lactate n'était peut-être pas le meilleur paramètre pour cette évaluation. Cependant, à notre connaissance, il n'en existe pas d'autre. Malgré des durées de bas débit équivalentes, certains animaux ont présenté un état de choc réfractaire tandis que d'autres étaient totalement stables sous ECMO et la clairance du lactate était totale. Il existait un degré d'hétérogénéité intra-groupe qu'aurait pu compenser une plus forte puissance. En effet, au moins un cochon de chaque groupe déviait de plus de deux déviations standard des valeurs pré-requises.

Concernant le mécanisme de l'arrêt cardiaque, l'occlusion artérielle était réalisée par ligature (compression extra-vasculaire) et non pas par voie endovasculaire comme pour un phénomène physiopathologique classique. Cette technique ne nous permettait pas de revasculariser le myocarde infarcté du fait d'un oedème de la paroi vasculaire. L'effet de l'augmentation de la PAM n'était donc pas étudié sur la fonction myocardique. Cette étude est non exhaustive sur l'exploration des désordres générés par l'arrêt cardiaque et la circulation extracorporelle, notamment cérébraux et hémostatiques.

V. CONCLUSION

Un objectif de PAM-Haute à 80-85 mmHg versus un objectif de PAM-Standard à 65-70 mmHg n'est pas associé à une meilleure réversion des conséquences métaboliques et microcirculatoires du choc cardiogénique post-arrêt cardiaque réfractaire dans les six premières heures de réanimation avec un débit d'ECMO théorique.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. Soar, J. P. Nolan, B. W. Böttiger, G. D. Perkins, C. Lott, P. Carli, T. Pellis, C. Sandroni, M. B. Skrifvars, G. B. Smith, K. Sunde, C. D. Deakin, et Adult advanced life support section Collaborators, « European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support », *Resuscitation*, vol. 95, p. 100-147, oct. 2015.
- [2] V. A. Negovsky, « Postresuscitation disease », *Crit. Care Med.*, vol. 16, n° 10, p. 942-946, oct. 1988.
- [3] D. De Backer, P. Biston, J. Devriendt, C. Madl, D. Chochrad, C. Aldecoa, A. Brasseur, P. Defrance, P. Gottignies, J.-L. Vincent, et SOAP II Investigators, « Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock », *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, n° 9, p. 779-789, mars 2010.
- [4] J.-L. Vincent, « Serial blood lactate levels reflect both lactate production and clearance », *Crit. Care Med.*, vol. 43, n° 6, p. e209, juin 2015.
- [5] S. Laver, C. Farrow, D. Turner, et J. Nolan, « Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest », *Intensive Care Med.*, vol. 30, n° 11, p. 2126-2128, nov. 2004.
- [6] P. A. Grace, « Ischaemia-reperfusion injury », *Br. J. Surg.*, vol. 81, n° 5, p. 637-647, mai 1994.
- [7] T. Pellis, F. Sanfilippo, et G. Ristagno, « The optimal hemodynamics management of post-cardiac arrest shock », *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 29, n° 4, p. 485-495, déc. 2015.
- [8] Y. Sakr, M.-J. Dubois, D. De Backer, J. Creteur, et J.-L. Vincent, « Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 32, n° 9, p. 1825-1831, sept. 2004.
- [9] G. L. Büchele, G. A. Ospina-Tascon, et D. De Backer, « How microcirculation data have changed my clinical practice », *Curr. Opin. Crit. Care*, vol. 13, n° 3, p. 324-331, juin 2007.
- [10] S. Trzeciak, J. V. McCoy, R. Phillip Dellinger, R. C. Arnold, M. Rizzuto, N. L. Abate, N. I. Shapiro, J. E. Parrillo, S. M. Hollenberg, et Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) investigators, « Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis », *Intensive Care Med.*, vol. 34, n° 12, p. 2210-2217, déc. 2008.
- [11] D. De Backer, S. Hollenberg, C. Boerma, P. Goedhart, G. Büchele, G. Ospina-Tascon, I. Dobbe, et C. Ince, « How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 11, n° 5, p. R101, 2007.
- [12] P. C. Johnson, « Autoregulation of blood flow », *Circ. Res.*, vol. 59, n° 5, p. 483-495, nov. 1986.
- [13] J. Albanèse, M. Leone, F. Garnier, A. Bourgoin, F. Antonini, et C. Martin, « Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients », *Chest*, vol. 126, n° 2, p. 534-539, août 2004.
- [14] J. A. Avontuur, H. A. Bruining, et C. Ince, « Nitric oxide causes dysfunction of coronary autoregulation in endotoxemic rats », *Cardiovasc. Res.*, vol. 35, n° 2, p. 368-376, août 1997.

- [15] A. Dubin, M. O. Pozo, C. A. Casabella, F. Pálizas, G. Murias, M. C. Moseinco, V. S. Kanoore Edul, F. Pálizas, E. Estenssoro, et C. Ince, « Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 13, n° 3, p. R92, 2009.
- [16] P. Asfar, F. Meziani, J.-F. Hamel, F. Grelon, B. Megarbane, N. Anguel, J.-P. Mira, P.-F. Dequin, S. Gergaud, N. Weiss, F. Legay, Y. Le Tulzo, M. Conrad, R. Robert, F. Gonzalez, C. Guitton, F. Tamion, J.-M. Tonnelier, P. Guezennec, T. Van Der Linden, A. Vieillard-Baron, E. Mariotte, G. Pradel, O. Lesieur, J.-D. Ricard, F. Hervé, D. du Cheyron, C. Guerin, A. Mercat, J.-L. Teboul, P. Radermacher, et SEPSISPAM Investigators, « High versus low blood-pressure target in patients with septic shock », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 17, p. 1583-1593, avr. 2014.
- [17] P. Perez, A. Kimmoun, V. Blime, et B. Levy, « Increasing mean arterial pressure in cardiogenic shock secondary to myocardial infarction: effects on hemodynamics and tissue oxygenation », *Shock Augusta Ga*, vol. 41, n° 4, p. 269-274, avr. 2014.
- [18] M. Antonelli, M. Levy, P. J. D. Andrews, J. Chastre, L. D. Hudson, C. Manthous, G. U. Meduri, R. P. Moreno, C. Putensen, T. Stewart, et A. Torres, « Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006 », *Intensive Care Med.*, vol. 33, n° 4, p. 575-590, avr. 2007.
- [19] K. Werdan, M. Ruß, M. Buerke, G. Delle-Karth, A. Geppert, F. A. Schöndube, German Cardiac Society, German Society of Intensive Care and Emergency Medicine, German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, (Austrian Society of Internal and General Intensive Care Medicine, German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine, Austrian Society of Cardiology, German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, et German Society of Preventive Medicine and Rehabilitation, « Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment: a German-Austrian S3 Guideline », *Dtsch. Ärztebl. Int.*, vol. 109, n° 19, p. 343-351, mai 2012.
- [20] B. Levy, « Increasing mean arterial pressure in cardiogenic shock secondary to myocardial infarction: effects on hemodynamics and tissue oxygenation: reply », *Shock Augusta Ga*, vol. 41, n° 4, p. 362-364, avr. 2014.
- [21] D. De Backer, S. Hollenberg, C. Boerma, P. Goedhart, G. Büchele, G. Ospina-Tascon, I. Dobbe, et C. Ince, « How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference », *Crit. Care*, vol. 11, n° 5, p. R101, 2007.
- [22] D. De Backer, G. Ospina-Tascon, D. Salgado, R. Favory, J. Creteur, et J.-L. Vincent, « Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches », *Intensive Care Med.*, vol. 36, n° 11, p. 1813-1825, nov. 2010.
- [23] V. Gerovasili, E. Tripodaki, E. Karatzanos, T. Pitsolis, V. Markaki, D. Zervakis, C. Routsis, C. Roussos, et S. Nanas, « Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients », *Chest*, vol. 136, n° 5, p. 1249-1256, nov. 2009.
- [24] B. H. Cherry, A. Q. Nguyen, R. A. Hollrah, A. H. Olivencia-Yurvati, et R. T. Mallet, « Modeling cardiac arrest and resuscitation in the domestic pig », *World J. Crit. Care Med.*, vol. 4, n° 1, p. 1-12, févr. 2015.
- [25] L. M. E. Bass, D.-Y. Yu, et L. K. Cullen, « Comparison of femoral and auricular arterial blood pressure monitoring in pigs », *Vet. Anaesth. Analg.*, vol. 36, n° 5, p. 457-463, sept. 2009.

- [26] R. Persichini, S. Silva, J.-L. Teboul, M. Jozwiak, D. Chemla, C. Richard, et X. Monnet, « Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 40, n° 12, p. 3146-3153, déc. 2012.
- [27] T. K. Park, J. H. Yang, S.-H. Choi, Y. B. Song, J.-Y. Hahn, J.-H. Choi, K. Sung, Y. T. Lee, H.-C. Gwon, et S. H. Lee, « Clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by severe refractory cardiogenic shock assisted with percutaneous cardiopulmonary support », *Yonsei Med. J.*, vol. 55, n° 4, p. 920-927, juill. 2014.
- [28] T. Loukas, I. Vasileiadis, H. Anastasiou, E. Karatzanos, V. Gerovasili, E. Nana, G. Tzanis, et S. Nanas, « Resuscitation after cardiac arrest in a septic porcine model: adding vasopressin vs epinephrine alone administration », *BMC Res. Notes*, vol. 7, p. 492, 2014.
- [29] P. Desjars, M. Pinaud, D. Bugnon, et F. Tasseau, « Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 17, n° 5, p. 426-429, mai 1989.
- [30] D. LeDoux, M. E. Astiz, C. M. Carpati, et E. C. Rackow, « Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 28, n° 8, p. 2729-2732, août 2000.
- [31] A. Bourgoin, M. Leone, A. Delmas, F. Garnier, J. Albanèse, et C. Martin, « Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function », *Crit. Care Med.*, vol. 33, n° 4, p. 780-786, avr. 2005.

VII. ARTICLE

HIGH VERSUS LOW BLOOD-PRESSURE TARGET IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC REFRACTORY CARDIAC ARREST TREATED WITH ECMO

Caroline Fritz¹²³, MD ; Antoine Kimmoun¹²³, MD ; Fabrice Vanhuyse²³⁴, MD ; Bogdan Florin Trifan⁴, MD; Sophie Orlowski²³⁶, MD ; Eliane Albuisson³⁷, MD, PhD ; N'Guyen Tran³⁵, PhD ; Bruno Levy¹²³, MD, PhD

¹ CHU Nancy, Service de Réanimation Médicale Brabois, Pole Cardiovasculaire et Réanimation Médicale, Hôpital Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France.

² INSERM U 1116, Groupe Choc, Equipe 2, Faculté de Médecine, Vandoeuvre les Nancy, France.

³ Université de Lorraine, Nancy, France.

⁴ CHU Nancy, Service de Chirurgie cardiaque, Pole Cardiovasculaire et Réanimation Médicale, Hôpital Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France

⁵ Ecole de Chirurgie, Faculté de médecine, Université de Lorraine, Nancy, France

⁶ CHU de Nancy, Service de Biochimie, Pôle Laboratoires Hôpital Central, Nancy, France

⁷ CHU de Nancy, Plateforme d'aide à la recherche Clinique, Hôpital Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France

ABSTRACT

Objective : During initial resuscitation of patients with shock, last consensus recommend to target a mean arterial pressure of at least 65 mmHg. However, in the particular setting of cardiogenic shock-induced refractory cardiac arrest after acute myocardial infarction treated under Extra Corporeal Membrane Oxygenation, it is unknown if this target is less or more effective than an higher blood pressure in shock recovery.

Design : Randomized animal study

Setting : University research laboratory

Interventions : In fourteen male pigs, myocardial infarction was induced by a surgical ligature of the inter-ventricular coronary artery. This infarction triggered a refractory ventricular fibrillation initially treated by twenty minutes of standardised cardiopulmonary resuscitation. Extra Corporeal Membrane Oxygenation was initiated to restore the circulatory flow. Animals were randomly allocated to a high mean arterial pressure group (80-85 mmHg) or to a standard mean arterial pressure group (65-70 mmHg). Evaluation was focused on the lactate clearance during the six first hours and the microcirculatory parameters (Sidestream Darkfield Imaging, renal and liver functions).

Results : Despite similar lactate level at inclusion, no difference was found for the lactate clearance at six hours between the two groups. Fluid volume administrated was equivalent in the standard and high pressure groups. No significant between-group differences were found for sublingual capillary microvascular flow index and

the percent of perfused capillaries assessed by Sidestream Darkfield Imaging. Renal and liver functions evolutions were similar in the two groups during the protocol.

Conclusion : Compared to a standard mean arterial pressure regimen, targeting a high mean arterial pressure in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock-induced refractory cardiac arrest treated with an Extra Corporeal Membrane Oxygenation device did not result in any hemodynamic, metabolic, and microcirculatory improvement. The primary end goal was to determine if in the six first hours a high MAP regimen was associated with a better resolution shock-related metabolic and organ dysfunctions compared to a standard MAP regiment.

Key Words : refractory cardiac arrest, extracorporeal membrane oxygenation, cardiogenic shock, acute myocardial infarction, hemodynamic, lactate.

INTRODUCTION

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is increasingly used to support patients with refractory cardiogenic shock [1]. In approximately 15-20% of cases, ECMO was run under cardiac arrest. Moreover, out of hospital refractory cardiac arrest likely due to myocardial infarction may also be treated in specialized centers with ECMO. CS patients treated with ECMO especially when implanted during cardiac arrest have severe cardiac failure, associated with severe ischemia-reperfusion injury and pro-inflammatory profile leading to increased NO production and subsequent severe vasoplegia and multiple organs failure. Due to ischemia-reperfusion injury, hemodynamic and metabolic disorders appears in the first minutes of care [2][3]. These patients necessitate large amount of fluids and very high doses of vasopressors in order to maintain pump blood flow and mean arterial pressure. Notwithstanding, there is no clear recommendation on the optimal target value of mean arterial pressure (MAP) to resuscitate patients on VA-ECMO especially after a cardiac arrest. It is recommended in cases of post-cardiac arrest shock to maintain the mean arterial pressure under 65 mmHg [4]. Patients with previous hypertension (which is common in myocardial infarction patients) may necessitate a higher MAP level. Moreover and especially in cardiac arrest patients, higher arterial pressure levels may be beneficial to the brain but also to the kidneys. In addition to the

systemic effect, the clinician should also pay attention to the tissues microcirculation. Thus, vasopressor titration according to systemic variables may be inadequate for the microcirculation. The tolerance of the microcirculation to increased doses of norepinephrine can be evaluated in the muscle in using near-infrared spectroscopy (NIRS) and at the sub-lingual level in using Sidestream Darkfield Imaging (SDF). We have demonstrated in patients treated with norepinephrine for ischemic cardiogenic shock that an elevated MAP (75-85 mmHg) was associated with an improvement in thenar NIRS parameters. Nevertheless, these results might be not translated during VA-ECMO because the pump replaces heart function and arterial pressure is therefore dependent of the interaction of pump blood flow and vascular resistances. Moreover, during prolonged cardiac arrest/refractory cardiac arrest and especially in non-survivors, very large amount of volume was frequently used in order to maintain pump blood flow. It is well known that norepinephrine increases mean systemic pressure and induces a shift in blood flow from unstressed to stressed compartments through venous alpha-1 receptors. Therefore, it might be hypothesize that higher MAP might be associated with less fluid infusion and therefore less side effects due to volume overload. In light of the above, we conducted an experimental study to assess the effects of different MAP target (65-70 mmHg versus 80-85 mmHg) on the amount of volume resuscitation, tissue oxygenation (lactate clearance), tissue perfusion (kidney and liver function) and microcirculation (NIRS and SDF) in a porcine model of myocardial infarction induced cardiogenic shock and cardiac arrest and treated with ECMO.

MATERIALS AND METHODS

Animal model

Pigs were anesthetized, paralyzed and ventilated as previously published [5] (on line methodology supplement digital content).

Monitoring

A Swan Ganz catheter was inserted into the right internal jugular vein to measure pulmonary artery pressure, pulmonary occlusion pressure (PAOP), right atrial pressure and mixed venous oxygen saturation (SVO₂). A triple lumen catheter was inserted into the left internal jugular vein. Systemic blood pressure (BP) was monitored with a right femoral catheter. Transit time flow probes (Transonic Systems

Inc., Ithaca, NY, USA) were placed on the left anterior descending coronary artery, right carotid and right renal artery.

Data were computed using a designated analysis program (IOX 2.4.2.6[®], EMKA Technologies, France). Core body temperature was measured via a rectal probe and maintained at 38°C (normal temperature in pigs).

Parameters recorded

Hemodynamics. Standard hemodynamic parameters were continuously recorded: Heart Rate (HR), Systolic Arterial Pressure (SAP), Diastolic Arterial Pressure (DAP), and Mean Arterial Pressure (MAP). Cardiac Output (CO) and mixed venous oxygen saturation (SvO₂) were recorded using the pulmonary artery catheter. Renal and coronary blood flows were computed using IOX 2.8.0.13 software.

Biology. Arterial and venous blood gas tensions, hemoglobin and lactate level were assessed in an acid–base and co-oxymeter analyzer at 38°C (ABL-800 Flex, Radiometer, Copenhagen, Denmark). Lactate clearance was calculated as : $([\text{lactate H0} - \text{lactate H6}] \times 100 / \text{lactate H0})$. Plasma levels of creatinin, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine transaminase (ALAT) were measured using a chemistry analyzer (AU 680, Beckman Coulter, Brea, CA, USA).

NIRS measurements

Thenar tissue oxygen saturation (StO₂) was measured by a tissue spectrometer (InSpectraTM Model 650, Hutchinson Technology Inc, Minn, USA), which uses reflectance mode probes to measure scattering light reflected at a given distance from where the light is transmitted into the tissue. The NIRS probe with a 15-mm distance between illumination and detection optical fibers was placed the left lib shaved skin area and a sphygmomanometer cuff was wrapped around the lib. After at least 1 min of signal stabilization, the StO₂ was recorded after which a VOT was performed. A manual view controled compression was performed to stop the blood flow in the femoral artery. This produced a fall in StO₂ until reaching a value of 40% [6]. Thereafter, the compression was rapidly deflated thus producing an increase in StO₂ up to a maximal level (StO₂ max) which exceeded the preVOT value. Baseline StO₂ was recorded before the ischemic period, the lowest StO₂ recorded at the end of the ischemic period and the highest StO₂ during the reperfusion phase. During the reperfusion phase, the StO₂ recovery slope was calculated after obtaining the

regression line of the first 14 seconds of increased StO₂ (five StO₂ values) following the ischemic period (recovery slope expressed in percent per second); also obtained were the maximum StO₂ value during the hyperemic phase (StO₂ max) and the difference between StO₂ max and StO₂ (Δ StO₂). All slopes were calculated with a dedicated software (Hutchinson Technology, Hutchinson, Minn, USA). The tissue hemoglobin index (THI), an indicator of blood volume in the microvasculature region expressed in arbitrary units (AU), was also measured.

Microvideoscopic recording and analysis

The microcirculation was assessed using a sidestream dark field (SDF) imaging device (Microscan®, MicroVision Medical, Amsterdam, Netherlands), and image analysis was computing using Automated Vascular Analysis software (AVA 3.0 Software, MicroVision Medical, Amsterdam, Netherlands). At each measurement, steady images lasting >20 seconds were obtained from five sublingual areas. Adequate focus and contrast adjustment were verified, and with care taken to avoid pressure artefacts by ensuring that venular flow was present throughout the recording. SDF images were recorded electronically for offline analysis. With the software, all discernible vessels were manually demarcated in the video recordings according to current guidelines [7]. The complete sequence was used to characterize the semi-quantitative characteristics of microvascular blood flow, particularly the presence of stopped or intermittent flow. The Total Vessel Density (TVD; mm/mm²) was calculated as the total length of vessels divided by the total surface area. Perfusion was qualitatively described as continuous flow (for >20 seconds), no flow (for >20 seconds) or intermittent (no flow <50% of the time). Vessels with diameters less than 20 μ m were defined as small vessels. Three equidistant horizontal and vertical lines were drawn on the recorded area, and the proportion of Perfused Small Vessels (PPV) was calculated as the number of perfused small vessels (continuous flow >20 seconds) crossing the lines divided by the total number of small vessels crossing the lines. Perfused Vessel Density (PVD; mm/mm²), an estimate of functional capillary density, was computed by multiplying the small vessel density by the proportion of perfused small vessels. The predominant type of small vessel flow (0 = absent, 1 = intermittent, 2 = sluggish, and 3 = normal) in each quadrant was assessed, and the microvascular flow index (MFI) was calculated as the averaged

value from all four quadrants [8]. To obtain mean values at each measurement point, the data from five sublingual areas were averaged.

ECMO

The ECMO circuit consisted of a Medtronic console, centrifugal pump, tubing set with Maquet Oxygenator Membrane Oxygenator with Softline Coating (MAQUET Cardiopulmonary AG, Germany) and a mechanical gas blender (Sechrist, USA). Biomedicus cannulae (Medtronic, USA) were introduced percutaneously using the standard Seldinger technique after repeated dilations of the femoral artery and vein. The venous inflow cannula (21 Fr) was inserted into the femoral vein or in the right atrium and the femoral arterial outflow cannula (15 Fr) was inserted into the femoral artery. The oxygen/air flow was repeatedly adjusted to maintain paO_2 and $paCO_2$ in the ranges of 10–15 kPa and 4.0–6.5 kPa, respectively, in blood exiting the oxygenator. An unfractionated heparin bolus (50 U/kg IV) was administered after cannulas placement, followed by a continuous IV infusion of 50 U/kg/h to maintain an activated clotting time of 180–250 s. Values were monitored every hour using the Hemochron Junior and Microcoagulation System (ITC, USA).

Experimental protocol

Shock model. All surgical procedures were performed under general anesthesia. A median sternotomy and pericardiotomy were performed. The LAD was isolated and a Prolene snare was placed for temporary ligation of the LAD. The animals were stabilized for 30 minutes. Thereafter, myocardial infarction was created by proximal ligation of the left coronary artery using a temporary tourniquet with a vessel loop. After ligation, ST elevation on electrocardiography, asynergy as well as a color change in the ventricular myocardium occurred in all animals. Considering the proximal level of coronary ligation, the cardiogenic shock was systematically followed by a cardiac arrest. Cardiac arrest was treated with internal massage at 100/minutes and : in case of Ventricular fibrillation, three internal defibrillations were attempted at 150 joules. Each cycle of defibrillation was followed by two minutes of internal massage; in case of non-shockable cardiac arrest, internal massage was pursued. As the primary goal was to obtain a refractory cardiac arrest, we did not used epinephrine. After twenty minutes of cardiac arrest, ECMO was run. This timing is

compatible to ECMO implantation during in-hospital cardiac arrest (for example in the ICU).

ECMO management. The ECMO (Rotaflow Centrifugal Pump System, Maquet, Rastatt, Germany and Affinity Fusion Oxygenator, Medtronic Perfusion System, Minneapolis, MN, USA) was started at a fixed flow output based on a theoretical cardiac output at 70 mL/kg/min.

Hemodynamic management. Animals were randomly assigned at the ECMO initiation time, in two groups: a Standard-MAP group at 65 to 70 mmHg and a High-MAP group at 80 to 85 mmHg. Norepinephrine was the vasopressor used (Mylan, Canonsburg, Pennsylvania, USA) to reach the targeted MAP. The euvoemia status was ensured by repeated 500ml of fluid challenge administrated each time the lines were kicking.

Measurements. Hemodynamic measurements, standard biological assays (arterial blood gas, lactatemia) were collected at baseline (B), after twenty minutes of refractory cardiac arrest (just before the initiation of the ECMO device) (H0), after three hours under ECMO (H3) and after six hours under ECMO (H6). For technical reasons during cardiac arrest, microcirculatory parameters (NIRS and SDF) were measured at baseline (B), just after ECMO run, after three hours under ECMO (H3) and after six hours under ECMO (H6).

Data analysis

Mean (minimum and maximum) is reported for all variables. Mann-Whitney test was used for comparison of measurements between two different groups. Changes in the measured variables over time and across groups were examined using Friedman test. Statistical analyses were performed using IBM SPSS 22.0 statistical software (SAS Institute, Cary, NC, USA). p values < 0.05 were considered to be statistically significant. The statistician remained blinded to the interventions.

RESULTS

The procedure was performed in 14 animals: Standard-MAP (n=7) and High-MAP (n=7).

Model characterization

The 2 groups were similar at baseline for hemodynamic, metabolic and microcirculatory parameters (ESM 1). There was no difference between the two groups for no-flow, low-flow, total low output period before ECMO run (ESM 2). Refractory cardiac arrest was followed by a marked decrease in MAP and SVO₂. Lactate levels significantly increased while renal and coronary blood flow dramatically decreased. At the microcirculatory level, for technical reasons, parameters were measured after 2-4 minutes after ECMO run. Considering NIRS parameters, basal StO₂ significantly decreased as well as delta StO₂. The recovery slope did not change. Considering SDF parameters, PVD and MFI decreased significantly. TVD and PPV did not change (Table 1).

Parameters	Basal time		Shock time		p
HR (bpm)	95	±11,37	0	±0	<0.0001
MAP (mmHg)	85,57	±15,76	37,36	±10,96	<0.0001
pH	7,426	±0,06173	7,174	±0,1037	<0.0001
pCO ₂ (mmHg)	44,64	±5,746	37,93	±8,651	0,0134
pO ₂ (mmHg)	209,1	±125,5	155	±111,9	0,113
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	27,74	±2,217	14,51	±2,918	< 0,0001
SpO ₂ (%)	98,79	±2,19	96	±5,897	0,1534
Lactate (mmol/l)	1,836	±0,3915	9,521	±1,985	< 0,0001
SvO ₂ (%)	76,43	±10,63	55,36	±19,32	0,0015
Renal artery output (mL/min)	116	±61,85	6,5	±3	0,002
Coronary artery output (mL/min)	50,71	±36,42	0	±0	< 0,0001
NIRS StO ₂ (%) basal	39,29	±9,699	20,75	±11,53	0,0002
NIRS StO ₂ desturation slope (%/min)	11.11	±13,11	13.19	±10.39	0,4592
NIRS StO ₂ recovery slope (%/min)	0,5	±0,548	0,5142	±0,4651	0,7258
NIRS Delta StO ₂	9,364	±1,027	5,5	±2,431	< 0,0001
SDF TVD (mm/mm ²)	11,85	±2,434	10,6	±3,806	0,5426
SDF PVD (mm/mm ²)	11,74	±2,485	7,624	±5,62	0,0681
SDF PPV (%)	95,19	±7,167	62,67	±43,77	0,1996
SDF MFI	2,65	±0,3484	1,874	±0,8722	0,0151

Table 1 : Baseline versus shock time (H0) hemodynamics, metabolic and microcirculatory parameters. Data presenting in mean ± SD.

High versus normal MAP

Hemodynamic parameters. High-MAP group displayed higher arterial pressures ($p<0.05$) during the experiment (Figure 1). The ECMO output was identical between

the two groups at each time during the protocol ($p=0.99$ to 0.07). Renal blood flow was similar in the two groups.

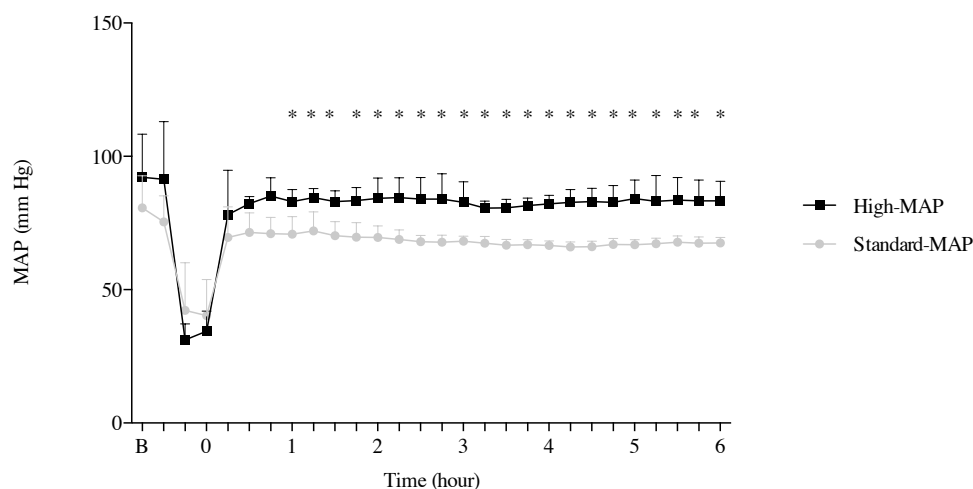


Figure 1 : Mean arterial pressure during the six hours protocol.

Fluid infusion. The amount of fluid perfused was also not different between High-MAP and Standard-MAP groups ($p=0.999$) (Figure 2).

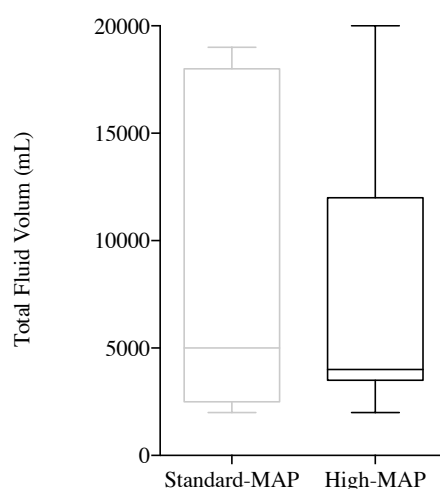


Figure 2 : Total of volume infused during H0 and H6.

Lactate level and lactate clearance. There was no significant difference in lactate level between H0 (9.53mmol/l [8.3; 10.8] vs 9.51mmol/l [6.6; 13], $p=0.805$) and H6 (6.35mmol/l [2.2; 13.2] vs 8.07mmol/l [1.2; 11.7], $p=0.620$). Compared to Standard MAP group, lactate clearance was not improved in the High MAP group (33.6% [-22.2; 77] vs 11.8% [-32.5; 81.8], $p=0.620$) (Figure 3).

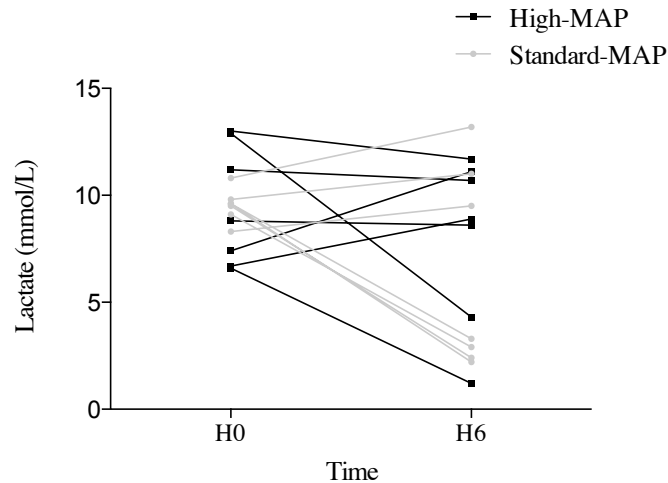


Figure 3 : Lactate clearance under the six hour protocol.

Microcirculatory parameters. There was no differences throughout the experimentation between the two groups on the sublingual total small vessels density (TVD), proportion of perfused small vessels (PPV), perfused vessel density (PVD), microvascular flow index (MFI). There was no between groups differences on NIRS parameters : basal StO₂, desaturation slope, recovery slope and delta StO₂ (ESM3).

Biological data. Creatinine levels (Figure 4) were significantly increased in the two groups after six hours with no difference between groups ($p=0.456$). Aspartate transaminase (ASAT) levels both increased after the shock whereas alanine transaminase (ALAT) remained stable (ESM 4).

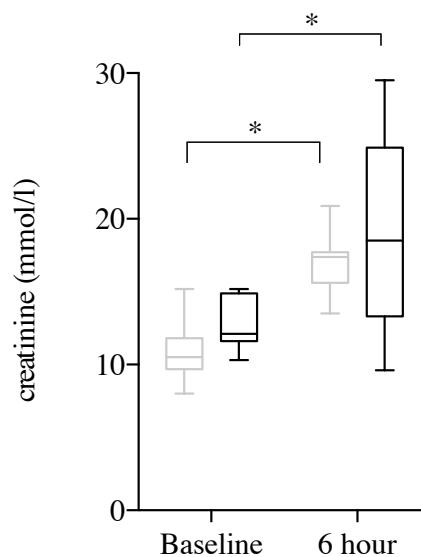


Figure 4 : Creatinine evolution during the protocol.

DISCUSSION

The main results of the present study is that a high MAP strategy compared to a normal MAP strategy during VA-ECMO for cardiogenic shock complicated by prolonged cardiac arrest is not superior in term of amount of fluid used, tissue oxygenation, microcirculatory disorders and renal function.

Shock model and VA-ECMO effects

In this model, we used the fact that in heart pig, proximal coronary ligation induced ventricular fibrillation or asystolia. We mimicked the clinical situation in using a short no-flow period (1 min) followed by 20 minutes of low-flow. Lastly, ECMO was initiated and markedly improved systemic, regional and microcirculatory parameters. Interestingly, cardiogenic shock and ECMO were associated with ischemia-reperfusion syndrome as assessed by fluid and vasopressor need. When compared to a more classical model of cardiogenic shock that did not induced prolonged cardiac arrest, it is interesting to note that refractory cardiac arrest despite internal massage was characterized by the need of highest fluid volume and vasopressor requirement.

High versus normal MAP

First, we did not find any differences for the amount of fluid infused. Indeed, it has been shown in septic shock that a decrease of norepinephrine dose infused decreased MAP, peripheral vascular resistance and venous return [9]. We therefore expected that an higher MAP would be associated with better venous return and therefore with a better ECMO output. Moreover, we did not find any differences between high and normal MAP for any of the others measured parameters. Increasing MAP with norepinephrine when compared to normal MAP level did not improve renal blood flow, lactate clearance, sub-lingual microcirculation or NIRS parameters. Concerning lactate clearance, we found that ECMO was associated with a positive lactate clearance which might indicates a certain degree of improvement. Nevertheless, when looking at individual data, it is obvious that and similarly to what was observed in clinical studies, the answer is highly heterogeneous. Same very heterogeneous evolution was also found for NIRS and SDF values.

Study limitations. A first limitation is the apparent small sample size in each group. Nevertheless, the majority of published studies using the pig as a model of

cardiogenic shock also involved a small number of animals. The evolution of the studied parameters was marked by a great variability independently of the group. Therefore, we did not find any tendencies that led us to hope statistically significant differences in increasing the number of subjects. A second limitation is the fact the observation period of 6 hours is likely too short to allow drawing definitive conclusions for clinical practice. For example, we could not ruled out the fact that a higher observation period such as 24 hours might be associated with secondary positive/deleterious effects of the investigated therapeutic strategies. In fact, the results of the Sepsis PAM study are not in favour of that hypothesis [10].

CONCLUSION

Increasing MAP with norepinephrine did not reduced the amount of fluid infusion used during the first 6 hours nor it improved hemodynamic, metabolism and microcirculatory parameters in refractory cardiac arrest treated with ECMO.

BIBLIOGRAPHY

- [1] M. Le Guen, A. Nicolas-Robin, S. Carreira, M. Raux, P. Leprince, B. Riou, et O. Langeron, « Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest », *Crit. Care Lond. Engl.*, 2011, vol. 15, n° 1, p. R29.
- [2] V. A. Negovsky, « Postresuscitation disease », *Crit. Care Med.*, 1988, vol. 16, n° 10, p. 942-946.
- [3] M. Okuda, « A multidisciplinary overview of cardiogenic shock », *Shock Augusta Ga.*, 2006, vol. 25, n° 6, p. 557-570.
- [4] T. Pellis, F. Sanfilippo, et G. Ristagno, « The optimal hemodynamics management of post-cardiac arrest shock », *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2015, vol. 29, n° 4, p. 485-495.
- [5] A. Beurton, N. Ducrocq, T. Auchet, F. Joineau-Groubatch, A. Falanga, A. Kimmoun, N. Girerd, R. Fay, F. Vanhuyse, N. Tran, et B. Levy, « Beneficial Effects of Norepinephrine Alone on Cardiovascular Function and Tissue Oxygenation in a Pig Model of Cardiogenic Shock », *Shock Augusta Ga*, 2016.
- [6] C. Mayeur, S. Campard, C. Richard, et J.-L. Teboul, « Comparison of four different vascular occlusion tests for assessing reactive hyperemia using near-infrared spectroscopy », *Crit. Care Med.*, 2011, vol. 39, n° 4, p. 695-701.
- [7] D. De Backer, S. Hollenberg, C. Boerma, P. Goedhart, G. Büchele, G. Ospina-Tascon, I. Dobbe, et C. Ince, « How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference », *Crit. Care*, 2007, vol. 11, n° 5, p. R101.
- [8] E. C. Boerma, K. R. Mathura, P. H. J. van der Voort, P. E. Spronk, et C. Ince, « Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study », *Crit. Care Lond. Engl.*, 2005, vol. 9, n° 6, p. R601-606.

- [9] R. Persichini, S. Silva, J.-L. Teboul, M. Jozwiak, D. Chemla, C. Richard, et X. Monnet, « Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock », *Crit. Care Med.*, 2012, vol. 40, n° 12, p. 3146-3153.
- [10] P. Asfar, F. Meziani, J.-F. Hamel, F. Grelon, B. Megarbane, N. Anguel, J.-P. Mira, P.-F. Dequin, S. Gergaud, N. Weiss, F. Legay, Y. Le Tulzo, M. Conrad, R. Robert, F. Gonzalez, C. Guitton, F. Tamion, J.-M. Tonnelier, P. Guezennec, T. Van Der Linden, A. Vieillard-Baron, E. Mariotte, G. Pradel, O. Lesieur, J.-D. Ricard, F. Hervé, D. du Cheyron, C. Guerin, A. Mercat, J.-L. Teboul, P. Radermacher, et SEPSISPAM Investigators, « High versus low blood-pressure target in patients with septic shock », *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 370, n° 17, p. 1583-1593.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

ESM 1 : Baseline hemodynamics, metabolic and microcirculatory parameters

	Standard-MAP (n=7)		High-MAP (n=7)		<i>p</i>
Weight (kg)	52.7	[44-60]	53.9	[44-65.5]	0.902
HR (/min)	94.1	[79-108]	95.86	[78-111]	0.805
MAP (mmHg)	81.4	[76-95]	89.7	[71-127]	0.805
pH	7.41	[7.34-7.49]	7.43	[7.32-7.56]	0.805
pCO ₂ (mmHg)	46	[40-54]	43.2	[31-52]	0.456
pO ₂ (mmHg)	215	[77-427]	203	[90-437]	0.710
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	28.1	[26-31]	27.2	[24-32]	0.318
SpO ₂ (%)	98.2	[93-100]	99.2	[98-100]	0.999
Lactate (mmol/L)	1.9	[1.2-2.4]	1.7	[1.4-2.1]	0.383
Hb (g/dL)	10.8	[9.2-12.3]	9.7	[8.2-10.8]	0.073
SvO ₂ (%)	72.8	[43-87]	80	[74-88]	0.209
StO ₂ (%) NIRS	44.7	[29-58]	33.8	[31-37]	0.073
Renal artery output (mL/min)	146	[50-235]	85	[26-126]	0.097
Coronary artery output(mL/min)	42.4	[13-115]	59	[10-115]	0.620
Blood loss (mL)	116.4	[10-300]	37.8	[10-100]	0.165
ASAT (UI/L)	33.6	[19-49]	28	[22-35]	0.209
ALAT (UI/L)	46.8	[29-86]	42.4	[33-55]	0.900
Creatinine (mmol/L)	11	[8-15.2]	12.6	[10.3-15.2]	0.101

Data presented in mean [minimum-maximum].

ESM 2 : Cardiac arrest resuscitation protocol comparisons

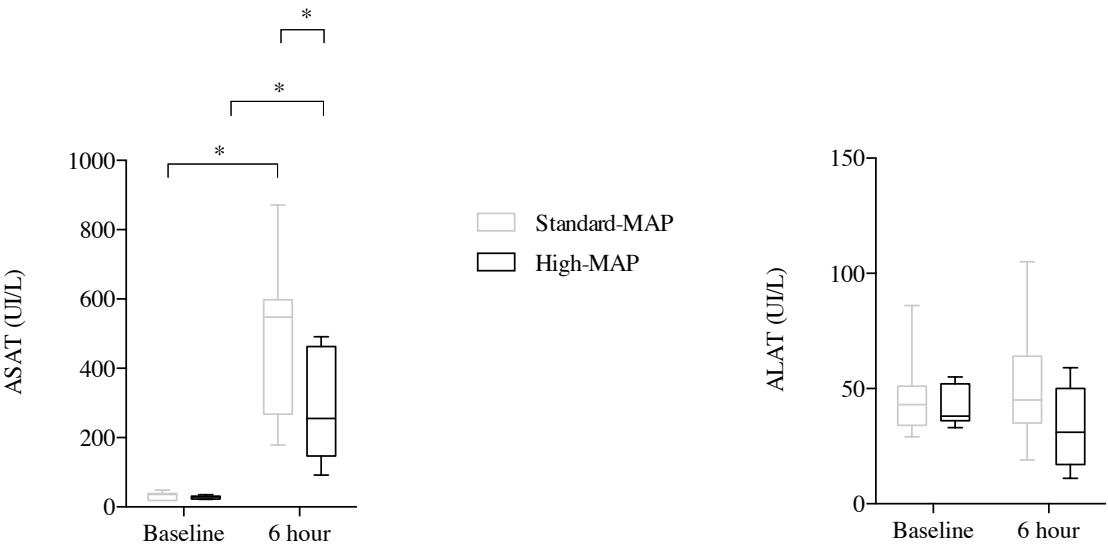
	Standard-MAP (n=7)		High-MAP (n=7)		<i>p</i>
ACR (FV/asystolie)	6/1		7/0		
Occlusion to shock (min)	0.65	[0.25-1]	0.75	[0.25-1]	0.710
Occlusion to CA time (min)	4.07	[0.25-6]	2.1	[0.5-5]	0.209
No-flow time (min)	0.92	[0.45-1.25]	1.17	[1-1.5]	0.165
Low-flow time (min)	15.7	[10-20]	16.3	[10-19]	0.710
Low output time (min)	20.7	[19.45-21.5]	20.9	[20-21.75]	0.710
Lactate H0 (mmol/L)	9.53	[8.3-10.8]	9.51	[6.6-13]	0.805

Data presented in mean [minimum-maximum].

ESM 3 : Time evolution of hemodynamics, metabolic and microcirculatory parameters

		H0		H6	
		mean	SD	mean	SD
HR (bpm)	S-MAP	0	±0	0	±0
	H-MAP	0	0	0	±0
MAP (mmHg)	S-MAP	34.2	±4.9	67.5	±1.9
	H-MAP	34.4	±7.5	83.2	±7.4
pH	S-MAP	7.18	±0.1	7.33	±0.21
	H-MAP	7.16	±0.1	7.10	±0.21
pCO2 (mmHg)	S-MAP	40.1	±11.3	31.71	±10.73
	H-MAP	35.7	±4.57	29.63	±11.97
pO2 (mmHg)	S-MAP	136	±71	115	±60
	H-MAP	173	±145	166	±113
HCO3- (mmol/l)	S-MAP	14.7	±3.3	16.4	±8.4
	H-MAP	14.33	±2.6	10.7	±6.9
SpO2 (%)	S-MAP	96	±7.8	98.6	±2.1
	H-MAP	96	±3.7	97.5	±2.1
Lactate (mmol/l)	S-MAP	9.5	±0.7	6.35	±4.6
	H-MAP	9.5	±2.8	8.07	±3.9
SvO2 (%)	S-MAP	52.7	±16.7	56.14	±15.59
	H-MAP	58	±22	59	±21.3
Renal artery output (ml/min)	S-MAP	9	±6.7	81.83	±71.84
	H-MAP	40.14	±36.03	55	±36.37
Coronary artery output (ml/min)	S-MAP	0	±0	0	±0
	H-MAP	0	±0	0	±0
NIRS StO2 (%) basal	S-MAP	20	±12.4	20.40	±14.42
	H-MAP	20.43	±11.06	25.20	±15.39
NIRS StO2 desturation slope (%/min)	S-MAP	15.64	±11.2	4.688	±2.36
	H-MAP	11.46	±11.20	10.68	±10.52
NIRS StO2 recovery slope (%/min)	S-MAP	0.56	±0.25	0.24	±0.24
	H-MAP	0.48	±0.59	0.42	±0.52
NIRS Delta StO2	S-MAP	6.8	±1.64	5	±4
	H-MAP	4.57	±2.57	6.25	±3.77
SDF TVD (mm/mm2)	S-MAP	10.71	±3.9	11.19	±5.56
	H-MAP	10.49	±3.99	8.97	±3.2
SDF PVD (mm/mm2)	S-MAP	7.73	±5.3	11.54	±6.77
	H-MAP	8.8	±5.7	1.4	±2.4
SDF PPV (%)	S-MAP	50.34	±45.82	66.67	±51.64
	H-MAP	75	±41.8	15.93	±26
SDF MFI	S-MAP	1.93	±0.71	1.83	±1.2
	H-MAP	1.8	±1	1.71	±2

ESM 4 : Transaminase evolution



VU

NANCY, le **4 mars 2016**

Le Président de Thèse

NANCY, le **10 mars 2016**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Bruno LEVY

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9096

NANCY, le **11 mars 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUMÉ DE LA THÈSE

Introduction

Il n'existe actuellement aucune donnée concernant l'influence de la pression artérielle sur les conséquences de l'état de choc cardiogénique post-arrêt cardiaque réfractaire. Nous proposons d'étudier, dans un modèle porcin, les conséquences métaboliques et microcirculatoires d'une pression artérielle haute versus standard dans les six premières heures de réanimation d'un arrêt cardiaque réfractaire sous assistance cardiaque totale par ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO).

Matériel et méthode

Les animaux étaient randomisés en deux groupes selon des objectifs de PAM différents (65-70 mmHg et 80-85 mmHg). Un arrêt cardiaque réfractaire d'origine ischémique était créé chirurgicalement sous anesthésie générale et une assistance cardiaque par ECMO était débutée après 20 minutes de bas débit. La réanimation durait six heures dans chaque groupe. Le débit d'ECMO était fixe, le niveau de pression artérielle moyenne était obtenu par perfusion de noradrénaline. L'évolution des conséquences du choc était évaluée pour le critère principal par la clairance du lactate sur les six premières heures de réanimation.

Résultats

Vingt et un animaux étaient expérimentés et 14 ont été inclus (PAM-Standard n=7 ; PAM-Haute n=7). Le niveau de PAM était significativement différent entre les groupes ($p=0,001$) durant les six heures de réanimation. Il n'y avait pas de différence entre les groupes PAM-Standard et PAM-Haute sur la clairance du lactate entre H0 et H6 (65% [-12 ; 77] vs 4,5% [-50 ; 71], $p=0,60$). Il n'y avait pas de différence entre les populations sur le remplissage vasculaire et les doses de noradrénaline. Les critères de microcirculation (Sidestream Darkfield Imaging et Near Infrared Spectroscopy), les fonctions rénale et hépatique ne différaient pas entre les groupes.

Conclusion

Un objectif de PAM à 80-85 mmHg versus un objectif standard à 65-70 mmHg n'est pas associé à une meilleure réversion des conséquences métaboliques et microcirculatoires du choc cardiogénique post-arrêt cardiaque ischémique dans les six premières heures de réanimation.

TITRE EN ANGLAIS :

High versus low blood pressure target in refractory cardiac arrest treated by extracorporeal membrane oxygenation. Experimental porcine model.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016

MOTS CLÉS :

Arrêt cardiaque réfractaire - ECMO - Noradrénaline – Microcirculation

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY

