



**HAL**  
open science

# Programme de prise en charge de l'arrêt cardiaque réfractaire extra hospitalier par assistance cardiaque mécanique artériovoineuse

François-Xavier Laithier

► **To cite this version:**

François-Xavier Laithier. Programme de prise en charge de l'arrêt cardiaque réfractaire extra hospitalier par assistance cardiaque mécanique artériovoineuse. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932402

**HAL Id: hal-01932402**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932402>**

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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**THESE**

pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de  
médecine spécialisée  
par

**François-Xavier LAITHIER**

Le 20 mars 2017 à Nancy

**Programme de prise en charge de l'arrêt cardiaque  
réfractaire extra hospitalier par assistance cardiaque  
mécanique artério-veineuse**

**Examineurs de la thèse :**

M. le Professeur Bruno LEVY  
M. le Professeur Claude MEISTELMAN  
M. le Professeur Juan-Pablo MAUREIRA  
M. le Docteur Antoine KIMMOUN  
M. le Docteur Tahar CHOUIHED

Président de thèse  
Juge  
Juge  
Juge et directeur de thèse  
Juge



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine**  
:  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE  
**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER  
**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*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 :* Pr 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**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - 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 - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD  
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - 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 - Jean-Claude MARCHAL - 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 - 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 WEBER

=====

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER  
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN  
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Michel VIDAILHET

=====

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

#### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

#### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

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

##### **2<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

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

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

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

#### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

#### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

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

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BÉNÉTOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

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

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-**



## **OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

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

**65<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE  
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>	Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume-Uni)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>	Professeur Yunfeng ZHOU (2009) <i>Université de Wuhan (CHINE)</i>
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>	Professeur David ALPERS (2011) <i>Université de Washington (U.S.A)</i>
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Martin EXNER (2012) <i>Université de Bonn (ALLEMAGNE)</i>
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>University of Pennsylvania (U.S.A)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>	
<i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>		

# ***REMERCIEMENTS***

## **A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur Bruno LEVY**  
**Professeur en Réanimation Médicale**

*Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.*

*Vous m'avez accueilli jeune interne dans votre service et dispensé une formation d'excellence dont je vous suis profondément reconnaissant.*

*Votre sens clinique et votre carrière hospitalo-universitaire forcent l'admiration.*

*Merci pour la confiance et le soutien que vous m'avez apportés tout au long de ce projet.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.*

## **A MON MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN**  
**Professeur en Anesthésie Réanimation**

*Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.*

*Merci de m'avoir ouvert la carrière d'anesthésiste-réanimateur après mon court passage en médecine générale.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon admiration et de mon profond respect.*

## **A MON MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Juan-Pablo MAUREIRA**  
**Professeur en Chirurgie Cardiaque**

*Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Il était important à mes yeux de pouvoir présenter ce travail à un chirurgien, et je vous remercie de l'intérêt que vous y avez porté.*

*Merci pour votre enseignement, depuis vos cours aux externes dont je faisais partie jusqu'à nos échanges d'aujourd'hui au lit des patients de réanimation.*

*Recevez ici toute ma reconnaissance.*

## **A MON MAITRE, JUGE ET DIRECTEUR**

**Docteur Antoine KIMMOUN**  
**Maître de Conférence des Universités**  
**Docteur en réanimation médicale**

*Tu es à l'initiative de ce travail pour lequel je te suis extrêmement reconnaissant.*

*Merci pour ta patience et ton accompagnement au cours des différentes étapes qui ont jalonné mon parcours.*

*Merci également pour ta confiance et ta disponibilité de chaque instant. J'ai développé à tes côtés une curiosité et un sens universitaire dont je te sais gré.*

*Que ce travail soit le témoin de ma profonde gratitude et de mon amitié à ton égard.*

## **A MON MAITRE ET JUGE**

**Docteur Tahar CHOUIHED**  
**Docteur au service d'accueil des urgences**

*C'est avec honneur et plaisir que je vous compte parmi les membres de mon jury.*

*Merci pour votre confiance et votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail conjoint.*

*Soyez assuré de mon plus grand respect et de ma sincère reconnaissance.*

## **A nos Maîtres et à mes compagnons d'internat**

### **Au Dr Emmanuel Novy**

Si la médecine est un compagnonnage, avec toi elle prend tout son sens. Plus qu'un maître qui m'a tant appris, tu es devenu aujourd'hui un ami sur lequel je sais pouvoir compter. Merci pour ton authenticité, ta disponibilité, ton humilité, ta rigueur d'esprit, ta pédagogie, ton humour ; tant de qualités que tu sais mettre au service des autres. Avoir croisé ta route ce premier jour de stage en RMB aura changé la mienne. Avec Pascal on a fait un bout de chemin d'internat que je ne suis pas prêt d'oublier. Merci de m'avoir ouvert les portes de chez toi où j'ai pu apprendre à connaître avec plaisir *Marion* et *Thomas* puis *Constance* désormais. Votre petite fratrie est un exemple de plus à suivre, bravo à *Marion* et toi pour cette réussite. Bref, une dernière chose : ne change rien et merci pour tout.

### **A toute l'équipe du bloc opératoire d'Epinal**

Vous m'avez accueilli tout jeune et tellement appris, merci à toutes et à tous pour votre gentillesse et votre pédagogie, je pense à *Anne*, *Jean-Michel*, *Alain*, *Odile* et d'autres que j'oublie. Merci à *Mohamed* pour ta rigueur lors de mes premières intubations, même si j'ai parfois tremblé ! Merci à *Zu* d'avoir été si rassurant ! A bientôt !

### **A toute l'équipe de la réanimation médicale de Brabois**

C'est chez vous que j'ai « appris le métier » si on peut dire !! Merci à *Manu* pour avoir été un chef de clinique hors pair, à *Simon* pour mes premières écho.-cœur et aussi pour les kilos de domino's pizza en garde ! Merci à *Matthieu* pour nos nombreuses nuits blanches et balades dans les étages ! Merci à *Thomas* pour tes petites musiques d'entrée au staff, c'est grâce à tes conseils que je suis venu en RMB, merci de m'avoir fait vivre cette aventure. Merci à *Pierre* pour tes analyses brute de décoffrage !! Merci *Carine* pour ta rigueur. A *Antoine* évidemment, même si j'ai choqué une asystolie au cours de notre première garde, tu m'as confiés ce sujet, comme quoi !! A *M. Levy* enfin, pour savoir savamment orchestrer toute cette équipe. Sans oublier toute l'équipe paramédicale (*Gautier*, *Max*, *Damien*, *Clement*, *Adeline*, *Jonathan*, *Anne* et j'en oublie...) Merci pour vos conseils, votre patience et votre gentillesse lors des rudes nuits d'hiver que nous avons pu passer !

### **A toute l'équipe du bloc de Chir. C**

Merci pour votre accueil et votre gentillesse dans ce bloc qui paraît si grand quand on y arrive !! Merci à toute l'équipe d'IADES, en particulier *Christine* (marraine de triathlon!), *Emilie* (toujours le sourire !), *Stéphanie*, *Fabrice* ou encore *Loïc*. Merci également à *Charlotte* et *Aurélie*, ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe médicale.

### **A toute l'équipe de la réanimation Picard**

Au *Pr. Marie-Reine Losser*, pour la rigueur de votre raisonnement et la confiance que vous m'avez accordée. A *Jean-François*, pour ton expertise dans le domaine de la nutrition en réanimation, à *Jean-Pierre* pour ton sens clinique aiguisé et tes remarques toujours justes, à *Pierre* pour ton expérience, à *Jean-Marc* pour ta bonne humeur et ta pédagogie. A *Benoît* pour avoir partagé tes débuts en tant que jeune « padawan » de clinique ! A *Manu*, encore une fois, mais en tant que jeune PH, merci pour avoir maintenu la porte de ton bureau toujours ouverte ... avec l'échographe dedans !!!

A toute l'équipe paramédicale (*Claire*, *Marion*, *Emilie*, *Aurélien*, *Jenifer*, *Séverine*, *Christine*, *Romain*, *Léa* et d'autres que j'oublie..) pour avoir été aux petits soins avec nous durant le stage ! Revenir travailler avec vous est un véritable plaisir !



A **Béatrice** enfin, qui a contribué dans l'ombre à la réalisation d'une partie de ce travail, mille mercis pour ton aide précieuse.

**A toute l'équipe d'anesthésie de l'hôpital central et d'Emile Gallé**

Merci pour votre accueil et votre gentillesse, même lors de longues nuits de garde !!

A **Bertrand et Philippe** pour une passion partagée ! A toute l'équipe d'IADES.

A **Grégoire** pour ta disponibilité.

Au **Dr Mekler**, qui m'a appris l'art de l'ALR, tout en restant accessible et humain.

Au **Dr Gervais** pour sa bonne humeur et ses conseils, au **Dr Chastel** pour le partage de son expérience.

**A toute l'équipe de l'hôpital d'enfants**

Merci à tous pour votre enseignement du monde de l'anesthésie du tout petit ! Une équipe d'IADES toujours disponible et souriante, merci à vous tous. Merci à **Léa** (promis, je garde les lames de laryngo. désormais !!), à **Anne** (dédicace de l'équipe des chatons) à **Peguy et Cristina**. Merci à **Aurélien** pour ses conseils tant sportifs qu'anesthésiques ! A **Dominique** pour ta pédagogie et ta bonne humeur, à **Bernard** le franc-tireur !!

**A tous mes co-internes de promotion et croisés successivement en stage**

**A Pascal**

Pascal, mon homme de main(!!!), un pote devenu un ami au cours de ces deux dernières années passées sur les mêmes terrains de stage !! On a un peu grandi ensemble pendant notre internat, et cette période restera comme une des meilleures de ma formation. J'ai appris à connaître derrière l'armoire à glace, une personne entière, sincère, et sur laquelle on peut toujours compter !! Reste comme tu es mec !

**A toute l'équipe du DU de Lyon**

**Boris, Jay, PEL, Guillaume, Pascal**... les gars, on a vraiment formé une petite équipe sympa pendant cette année sur Lyon. Merci pour ça ! J'espère qu'on conservera ce lien et je vous souhaite le meilleur pour la suite !

## **A toi, mon amour**

Il y a des rencontres qui changent une vie, la nôtre a bouleversé la mienne. Depuis 9 ans déjà, nous avons traversé ces études de médecine ensemble : jeunes étudiants, externes, internes... Tout cela avec le même amour, la même complicité, la même compréhension de l'autre.

Je n'en serais pas là aujourd'hui si nous n'avions pas été deux. Ta force de caractère et ton ambition m'ont guidé à des instants cruciaux et m'inspirent toujours. Merci d'avoir été patiente quand je t'en demandais trop, merci de savoir m'aimer comme je suis et non comme tu voudrais que je sois, merci de nourrir mon quotidien d'un amour délicat et authentique.

Notre petite vie est devenue un refuge où le simple fait d'être ensemble suffit à mon équilibre.

Tu es une femme formidable avec laquelle j'ai l'intime conviction d'avoir un interminable chemin à parcourir.

Je t'aime.

## **A ma Famille**

### **A toi déjà, maman**

Parce tu es là depuis le début et encore aujourd'hui, par temps calme comme en pleine tempête. Parce que durant ces 11 ans, je me suis construit en tant qu'homme sous ton regard protecteur et tes conseils avisés. Parce que cet aboutissement est aussi le tien. Parce que sans toi rien n'aurait été possible. Parce que t'avoir comme maman est un bonheur de tous les instants. Parce que je t'aime, tout simplement.

Quelques lignes ne seraient pas suffisantes pour te témoigner tout mon amour et ma reconnaissance. Sache juste que je resterai toujours le petit garçon qui aimait tendrement se blottir dans tes bras.

Merci d'exister.

### **A mon père**

Tu as su être là au moment où je doutais sur ma réorientation. Merci d'avoir trouvé les mots justes et de m'avoir poussé dans cette nouvelle voie où je m'épanouis aujourd'hui ! Merci pour nos moments partagés entre père et fils, à vélo ou dans un bon bistrot ! Merci d'avoir repris ta place, tout simplement.

### **A mes trois sœurs, leur valeurs ajoutés ainsi que ma ribambelle de neveux et nièces.**

Les filles, avoir trois sœurs comme vous fait de moi le plus heureux des petits frères ! Merci d'avoir été là, chacune à votre manière, chacune à des moments différents, mais toujours avec le même amour. *Marie-Sophie*, la sagesse d'une grande sœur, sache que je suis extrêmement fier du projet que vous menez à bout de bras depuis des années à la boutique avec Alexandre, chapeau bas ! *Isabelle*, la fougue d'une belle brune, même si tu es partie trop vite de la maison, j'ai toujours pris pour modèle ta détermination et ton sens de la réussite. *Anne-Laure*, le feu follet de la famille, merci pour tes différences, elles m'ont souvent apporté du discernement et le sens de la mesure.

Merci de m'avoir offert 3 beaux-frères géniaux : *Alex*, tu as rapidement pris la place du grand frère que je n'ai jamais eu, *Nico*, désolé de n'avoir jamais été bon guitariste, heureusement que tu t'es remis désormais à la course à pied (!!), *Tim* malgré les corrections régulières que tu m'imposes à Fifa, je t'aime quand même !

Merci enfin d'avoir amené autant de vie avec vos chérubins pendant que la mienne tournait autour des bouquins et de l'hôpital !!

Je vous aime tendrement.

### **A ma grand-mère « Chérie »**

Chérie, merci pour ton soutien discret mais indéfectible. Je sais toute l'importance que revêt le rôle d'un médecin à tes yeux, et j'espère pouvoir jouer le mien au service des autres comme tu me l'as toujours appris.

### **A ma tante et mon tonton**

Dilou, Pierre-Yves, vous avez toujours apporté votre sourire et votre bonne humeur à la maison ! Merci pour les soirées d'anniversaire surprises pendant les révisions ! Merci pour votre ouverture d'esprit qui m'a permis par moment de porter un regard différent sur la vie.

### **A ma Marraine et Michel**

Vous formez un couple que j'ai pour modèle. Merci pour votre présence, votre soutien de tous les instants, vos conseils aussi bien professionnels qu'affectueux. Depuis mon plus jeune âge, vous avez joué un rôle clef dans mon épanouissement. Merci pour votre bonheur partagé et le plaisir de toujours se retrouver ensemble !

### **A mes beaux-parents**

Chez vous, je me sens comme chez moi !! Comment ne pas oublier ce matin de Noël où vous m'attendiez à la gare d'Epinal avec votre tableau d'écolier à mon nom !! Merci les « Darons » d'être aux petits oignons avec les « petits » que nous sommes Laure et moi !! Les travaux d'installation, les petits plats cuisinés, les messages attentionnés...la liste serait longue à compléter ! Nos week-ends vosgiens et nos vacances d'été ont toujours été l'occasion de se vider l'esprit au grand air, mille mercis pour ça et pour tout le reste !

### **A ma belle-sœur, mon beau-frère et leur petit monstre**

*Lulu, Steven*, même s'ils sont rares, nos moments passés ensemble sont toujours précieux à mes yeux. Merci pour nos parties endiablées de jeux de société, pour nos balades dans la nature auvergnate ou encore pour cet été clermontois ou vous m'avez ouvert la porte de chez vous plus d'une fois ! Votre petit monstre est un amour de tendresse et une bouffée de vie incroyable ! Vivement la suite !

### **A Mme Thiebaut**

Comment ne pas parler de vous et des Issambres ? Tous ces étés dans notre petit coin de paradis, c'était pour moi l'occasion de m'échapper du quotidien et de recharger les batteries pour l'année suivante ! Merci pour votre affection, votre écoute, votre soutien dans les moments délicats. Vous tenez une place à part dans notre famille, ne l'oubliez pas.

## A mes amis

### A mes amis d'enfance

#### A Jonathan

Je commence par toi parce que tu es le plus ancien ! Depuis plus de 20 ans, tu es le voisin devenu un ami fidèle ! Merci de m'avoir fait vivre une enfance un peu folle pendant que je t'aidais pour tes devoirs ! Tellement de bon souvenirs à tes côtés ou auprès de tes parents ! Merci d'avoir su rester présent pendant toutes ces années d'études de médecine où je n'étais moi-même pas très disponible ! Je te souhaite le meilleur à venir avec **Laura** qui a beaucoup de chance d'être tombée sur toi, et inversement bien sûr !!!

#### A Edouard et Jenifer

Mon fidèle destrier et sa gentille Dame ! **Edouard**, tu sais la place bien à part que tu occupes dans ma vie. Même sans se voir, on se retrouve toujours comme si rien n'avait changé, comme à l'époque du lycée. Merci pour cette fidélité ! Votre couple avec **Jenifer** est une réussite qui saute aux yeux de tous ! Merci de m'avoir toujours accueilli durant mes piques parisiennes et vivement l'hiver prochain pour partager enfin plus de temps ensemble !

#### A Nico

Mon plus fidèle compagnon de faculté... Notre rencontre au collège, puis nos folles années lycées, le judo à la MJC et enfin ces six années de faculté de médecine... On a tout vécu ensemble, les réussites comme les désillusions. Merci pour ton soutien de la P1 à l'ECN et encore aujourd'hui. Ton départ depuis 4 ans a laissé un vide qu'il m'est difficile de combler. Avec **Solène** désormais, je sais que ton bonheur est entier et je vous souhaite qu'il perdure indéfiniment.

#### A Marion

Toi aussi tu fais partie de l'aventure depuis le début ! Ma petite frite d'amour ! Au fil des années nous avons tissé une amitié durable et précieuse ! Merci pour les coups de fil pour me remonter le moral, pour nos soirées lors de tes retours sur Nancy ! Pour ton soutien et ta franchise légendaire ! Avec **Benoit, Gaspard et Joseph**, vous formez une formidable famille de petites frites qu'il me tarde de revoir plus souvent ! Bravo pour ça !

#### A Thomas

Monsieur l'aubergiste ! Avec Edouard, tu fais partie des rescapés de la « SF » qui a marqué mes plus belles années lycée ! Même si nos études respectives nous ont un peu éloignés, je sais que tu restes un ami fidèle, et que ta porte sera toujours ouverte en cas de souci ! Merci pour ta bonne humeur et ta festivité de tous les instants ! Je vous souhaite un avenir radieux avec **Pauline** et le petit chat !!

#### A Lolo

Petite Lolotte, un caractère bien trempé qui cache un cœur rempli d'amour ! Merci pour ton écoute, tes attentions et ton soutien durant ces années. Je suis heureux de voir l'équilibre que tu as trouvé avec **Matthieu** et je vous souhaite plein de bonheur pour la suite !

## A mes amis d'internat

### **Camille et Paul**

*Camille*, on a bossé l'ECN ensemble, pour partager ensuite notre première année d'internat à Thionville puis à Bar-le-Duc, merci pour tous ces moments où ton soutien et ta gentillesse m'ont été d'une grande aide ! Avec *Paul* vous formez un couple d'amis très précieux à nos yeux, et puis Paulo, tu sais que moi aussi je suis un peu tombé amoureux de toi !!! T'es un mec super mon petit poulet !! Outre notre amour des chats (!!), avec vous c'est toujours des moments de franches rigolades ! Merci pour tout ça !

### **Mathieu**

*Mot'* le petit Marseillais débarqué dans la fraîcheur de l'hiver Lorrain ! Thionville me paraît bien loin désormais, mais tu es toujours là, avec ta bonne humeur et ton sourire légendaire ! Merci pour cet accent du sud qui a égayé mes années d'internat. Avec *Jenifer et Léo*, où que vous soyez à l'avenir, je vous souhaite du bonheur et rien que du bonheur !

### **Audrey et Sylvain**

*Audrey*, ma voisine d'internat à Thionville !! Merci pour ton sourire et ton côté déjanté !! Avec *Sylvain*, c'est toujours un plaisir de passer du temps ensemble, merci pour toutes ces soirées, les raclettes en hiver ou encore les pétanques en été ! Vous n'avez pas intérêt à partir trop loin, sinon on risque de venir souvent en vacances chez vous !!!

### **Laureline et Matthieu**

*Laureline*, la dernière rescapée de l'internat de Thionville !! Merci pour tous les petits services rendus durant ces années (toujours avoir une amie radiologue !!) et pour ta bonne humeur permanente (du moins avec moi !!). *Matthieu*, un pote et collègue désormais, bravo pour ta réussite ! Votre petit *Gaspard* est un chaton si sage et si mignon, félicitation pour ça aussi !!

### **Raphaëlle et Boris**

Une longue histoire débutée avant l'internat ! Merci pour votre présence et les moments partagés depuis toutes ces années ! Malgré votre exil messin, notre porte vous est toujours ouverte avec *Sam* et le deuxième bébé qui arrive bientôt !!

### **Juliette**

Fidèle parmi les fidèles, merci pour ta joie de vivre communicative et ton hospitalité lors de nos épopées alsaciennes ! Bravo pour ta nouvelle carrière en pédiatrie, un milieu où tes qualités humaines seront un atout au service des plus fragiles. Je te souhaite un futur rayonnant et épanoui dans tous les domaines de la vie !

### **Audrey**

Une belle rencontre de la RMB. On a vécu 6 mois difficiles mais qui nous ont soudés ! Merci pour ta joie de vivre, pour tes conseils, pour cette bataille d'eau mémorable du dernier jour de stage !! Plein de bonheur et de succès dont je ne doute pas pour la suite !

### **Caro**

Une rencontre formidable ! Merci pour ton calme, ta sagesse, les mots que tu as toujours su trouver dans les moments difficiles ! Je ne parlerai pas de ta science que tu mets humblement au service des autres, ou encore de tes nombreuses recettes délicieuses, sinon il me faudrait une seconde thèse ! Reste comme tu es, et n'oublie pas de vivre parfois pour toi !

## **SERMENT**

*« Au moment d'être admis 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.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».*

## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES FIGURES DE LA PARTIE 1 .....</b>	<b>24</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX DE LA PARTIE 1.....</b>	<b>25</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>26</b>
<b>PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION .....</b>	<b>27</b>
1. L'ARRET CARDIO-RESPIRATOIRE.....	27
1.1. Situation épidémiologique .....	27
1.2. Un pronostic vital engagé.....	27
1.3. Un pronostic fonctionnel péjoratif .....	28
1.4. Physiopathologie simplifiée de l'ACR.....	28
2. L'ARRET CARDIAQUE REFRACTAIRE.....	29
3. ECMO-VA : LES PRINCIPES .....	30
4. PLACE DE L'ECMO-VA DANS L'ACR REFRACTAIRE : UN CHANGEMENT DE PARADIGME.....	32
5. ECMO-VA ET ACR REFRACTAIRE EXTRA HOSPITALIER : UN CADRE DE PRISE EN CHARGE A DEFINIR .....	43
5.1. Réduction des délais de prise en charge.....	43
5.1.1 Meilleure coordination des acteurs .....	44
5.1.2 Redéfinition de l'ACR réfractaire .....	44
5.2 Sélection de la population.....	45
6. HYPOTHESE DE TRAVAIL.....	46
7. OBJECTIFS DU TRAVAIL .....	46
<b>TRAVAIL 1: ARTICLE ORIGINAL .....</b>	<b>48</b>
INTRODUCTION .....	51
METHODS .....	52
RESULTS.....	55
DISCUSSION .....	57
CONCLUSION .....	59
APPENDIX MATERIAL FOR ONLINE PUBLICATON .....	63



<b>TRAVAIL 2: PROTOCOLE D’EVALUATION DES SOINS COURANTS.....</b>	<b>67</b>
RESUME DE LA RECHERCHE.....	75
JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE.....	81
OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT.....	87
CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....	91
POPULATION ETUDIEE.....	93
NATURE DES SOINS COURANTS EVALUES DANS LA RECHERCHE.....	94
DEROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	98
SECURITE.....	100
DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES.....	100
DROITS D’ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES.....	104
CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.....	106
CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....	107
CONSERVATION DES DOCUEMENTS ET DONNES RELATIVES A LA RECHERCHE.....	109
REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.....	110
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	111
ANNEXES.....	116

**QUATRIEME PARTIE : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES..... 119**

1. RESULTAS PRINCIPAUX D’OSCAR ECLS.....	119
2. LES LIMITES d’OSCAR ECLS.....	122
3. PERSPECTIVES.....	124
3.1. Le syndrome « post arrêt-cardiaque.....	124
3.2. L’état de mort encéphalique.....	125

<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DES PARTIES 1 ET 4.....</b>	<b>128</b>
<b>PREUVE DE SOUMISSION.....</b>	<b>137</b>

## Liste des figures de la partie 1.

**Figure 1:** Circuit d'ECMO VA. Le sang veineux est drainé grâce à une pompe dans un oxygénateur puis réinjecté au niveau artériel.

**Figure 2 :** Proposition d'algorithme de décision d'une assistance circulatoire devant un arrêt cardiaque (AC) réfractaire. RCP : réanimation cardiopulmonaire ; TV : tachycardie ventriculaire ; FV : fibrillation ventriculaire ; TP : torsade de pointe ; ETCO<sub>2</sub> : concentration télé-expiratoire de CO<sub>2</sub> (20 min après le début de la RCP spécialisée). Une durée de RCP > 100 min peut être acceptée dans le cas des intoxications par les cardiotropes.

## Liste des tableaux de la partie 1.

**Table 1** : revue de la littérature expérimentale de la place de l'ECMO-VA dans l'ACR réfractaire.

**Table 2** : revue de la littérature clinique de la place de l'ECMO-VA dans l'ACR réfractaire.

## **Abréviations**

**ACR** : Arrêt Cardio-Respiratoire

**CPC** : Cerebral Performance Categories

**DSA** : Défibrillateur Semi-Automatique

**ECMO-VA** : Extra Corporeal Membrane Oxygenation-Veno Arterial

**EME** : Etat de Mort Encéphalique

**MCE** : Massage Cardiaque Externe

**LF** : Low-Flow

**NF** : No-Flow

**PAM** : Pression Artérielle Moyenne

**PNN** : PolyNucléaires Neutrophiles

**RACS** : Retour en Activité Cardio-circulatoire Stable

**RCP** : Réanimation Cardio-Pulmonaire

## **Première partie :**

### **Introduction**

#### **1. L'arrêt cardio-respiratoire**

##### **1.1. Situation épidémiologique**

L'arrêt cardio-respiratoire (ACR) extra hospitalier est un problème de santé publique majeur concernant plus de 300 000 personnes par an en Europe de l'ouest [1]. En France, 65 000 arrêts cardiaques ont été recensés pour l'année 2016, soit environ un toutes les 10 minutes : dix fois plus que de tués sur les routes [2].

Depuis plusieurs années, des progrès importants ont été réalisés, notamment pour l'éducation du grand public à sa reconnaissance et à sa réanimation initiale, permettant ainsi de passer de 16% d'arrêts réanimés devant témoins dans les années 1990 à près de 50% de nos jours [3, 4]. La généralisation récente des défibrillateurs semi-automatiques (DSA) dans les espaces publics s'inscrit également dans cette démarche, même s'ils restent sous utilisés [2].

##### **1.2. Un pronostic vital engagé**

Pourtant, malgré toutes ces évolutions, le pronostic de l'ACR reste sombre avec une survie aux alentours de 5% [1]. Les causes de décès restent toujours:

- 1) La défaillance multi-viscérale secondaire au syndrome post-arrêt cardiaque.
- 2) L'absence de récupération d'une activité cardio-circulatoire stable (RACS) durant la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) spécialisée.
- 3) Un état de mort encéphalique ou un état pauci-relationnel par anoxie cérébrale prolongée. Dans ce dernier cas le décès est secondaire à un arrêt des thérapeutiques actives.

### **1.3. Un pronostic fonctionnel péjoratif**

Indépendamment du pronostic vital, le pronostic fonctionnel neurologique est aussi le plus souvent engagé avec moins de 10% des patients qui sortent de l'hôpital sans séquelles neurologiques [5, 6].

En pratique, le pronostic neurologique des ACR extra hospitaliers est évalué selon les recommandations de type l'Utstein par l'échelle « Cerebral Performance Categories » (CPC) définit selon cinq niveaux [7] :

- CPC 1 : bonne performance cérébrale : patient conscient, alerte, capable de travailler, pouvant avoir un déficit neurologique ou psychologique léger.
- CPC 2 : atteinte cérébrale modérée : patient conscient, indépendant dans ses activités du quotidien, capable de travailler dans un environnement encadré.
- CPC 3 : atteinte cérébrale sévère : patient conscient, dépendant dans ses activités quotidiennes du fait d'une atteinte cérébrale pouvant aller de la démence à la paralysie.
- CPC 4 : état végétatif : coma sans la présence de tous les critères d'état de mort encéphalique. Aucune interaction avec l'environnement. Possibilité de mouvements réflexes des yeux ou des lèvres.
- CPC 5 : état de mort encéphalique.

### **1.4. Physiopathologie simplifiée de l'ACR**

L'ACR correspond à une absence d'activité mécanique du myocarde. Electriquement, cette inefficacité peut résulter de deux situations et relever 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 lequel la défibrillation est inefficace.<sup>[LSEP]</sup>

La phase initiale de RCP est définie comme « la tentative de maintenir ou rétablir la vie en assurant la circulation et/ou la respiration par des manœuvres de massage cardiaque externe, plus moins de défibrillation et d'autres soins d'urgence » [8].

La durée d'ACR pré-réanimation 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 RCP. Les causes de l'ACR sont dominées pour les deux tiers par l'occlusion coronarienne [9].

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

Le caractère réfractaire de l'ACR est actuellement défini par l'absence de retour en activité cardio-circulatoire stable (RACS) après 20 à 30 minutes de RCP médicalisée en normothermie [5, 10].

Pour le grand public, les signes de RACS regroupent le retour à une respiration spontanée (et non d'occasionnels gasps), une toux ou des mouvements spontanés. Pour les professionnels de santé, le RACS se définit par la palpation évidente d'un pouls ou la mesure d'une pression artérielle ainsi que la présence de tout type de rythme cardiaque permettant la restauration d'une perfusion efficace et durable [8].

Le principal facteur lié à la probabilité de survenue d'un RACS est la durée de RCP. En effet, l'éventualité d'un RACS diminue dès 10 minutes puis exponentiellement après 30 minutes de RCP [11-13]. L'obtention du RACS est directement corrélée au pronostic neurologique ainsi qu'à la survie immédiate [14-18].

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. La notion d'absence d'espoir de survie est largement démontrée dans la littérature mais repose essentiellement sur deux éléments [10] :

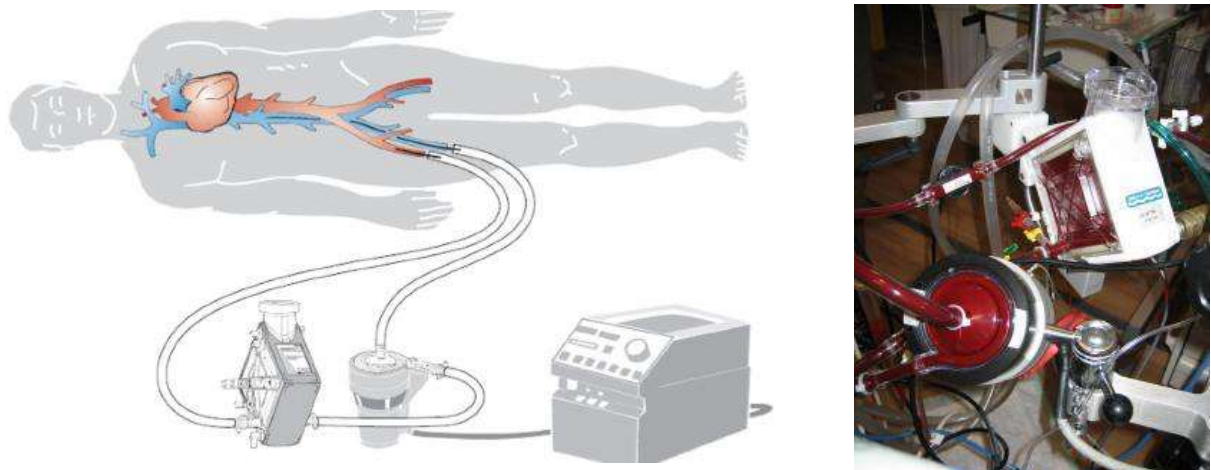
- l'absence d'espoir de récupérer une activité cardiaque après un ACR ayant nécessité plus de 30 minutes de RCP.
- l'absence d'espoir de récupérer une activité cérébrale satisfaisante dans ces conditions.

Passées 30 minutes d'absence de RACS et probablement plus précocement encore, la RCP standardisée montre donc ses limites, compte tenu, en particulier, des conséquences neurologiques [4, 17].

### ***3. ECMO-VA: les principes***

L'ECMO-VA (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation-Veno Arterial) 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.





**Figure 1:** Circuit d'ECMO VA. Le sang veineux est drainé grâce à une pompe dans un oxygénateur puis réinjecté au niveau artériel.

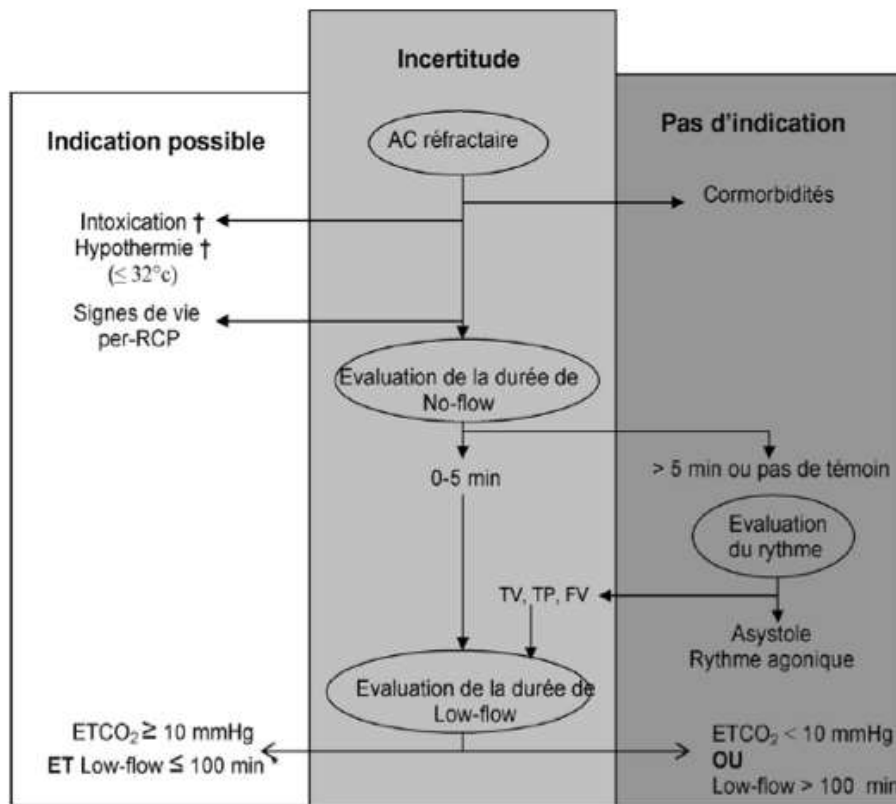
La pompe centrifuge est entraînée par un aimant dont la rotation permet la création d'un effet « vortex ». L'extrémité distale de la canule veineuse (canule de drainage) est positionnée au niveau de l'oreillette droite. L'extrémité distale de la canule artérielle (réinjection) est positionnée dans l'artère 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-VA 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).

L'ECMO-VA est indiquée dans la prise en charge des chocs cardiogéniques réfractaires quelle que soit leur origine (coronarien, myocardite fulminante, intoxication aux cardiotropes, embolie pulmonaire grave, septique), mais également en chirurgie cardiaque (post-cardiotomie ou post-transplantation cardiaque immédiate, dans l'attente d'une assistance ventriculaire ou d'une transplantation cardiaque) et parfois dans les ACR réfractaires, intra comme extra hospitaliers.

#### ***4. Place de l'ECMO-VA dans l'ACR réfractaire: un changement de paradigme***

Le paradigme de référence consiste en l'arrêt des thérapeutiques après 30 minutes de RCP spécialisée en normothermie sans retour à une activité cardio-circulatoire spontanée. Le changement de paradigme est intervenu suite à la possibilité de rétablir un débit circulatoire en l'absence d'une activité cardiaque stable. L'ECMO-VA est un dispositif d'assistance circulatoire utilisable en urgence dans cette indication. Son emploi a modifié les anciens concepts de limitation de temps de la RCP [19]. Elle permet notamment de s'affranchir de l'absence de RACS comme élément décisionnel dans l'arrêt de la RCP spécialisée. Au contraire, l'absence de RACS pose désormais la question de la mise en place d'une assistance cardiaque externe, en fonction notamment du pronostic neurologique, du terrain et du contexte sous-jacent [10].

Depuis les recommandations françaises de 2009 sur la prise en charge des arrêts cardiaques réfractaires, l'ECMO-VA est intégrée à l'algorithme décisionnel suivant [10] :



**Figure 2 :** Proposition d'algorithme de décision d'une assistance circulatoire devant un arrêt cardiaque (AC) réfractaire. RCP : réanimation cardiopulmonaire ; TV : tachycardie ventriculaire ; FV : fibrillation ventriculaire ; TP : torsade de pointe ; ETCO<sub>2</sub> : concentration télé-expiratoire de CO<sub>2</sub> (20 min après le début de la RCP spécialisée). Une durée de RCP > 100 min peut être acceptée dans le cas des intoxications par les cardiotropes.

L'ECMO-VA pourrait donc avoir un rôle dans l'ACR réfractaire. En effet, ce dispositif permet le rétablissement d'un débit circulatoire efficace des différents organes avec entre autre une récupération intégrale du flux sanguin cérébral contre 25 à 30% en cas de massage cardiaque externe [20].

Le rétablissement circulatoire obtenu autorise la prise en charge de la lésion causale, le plus fréquemment une occlusion coronarienne, et dans le meilleurs des cas une récupération myocardique secondaire [9]. L'ECMO-VA se présente donc comme une

solution d'attente au traitement de la cause de l'ACR, principalement la revascularisation coronarienne [21].

Les premiers essais de suppléance circulatoire par l'ECMO-VA dans le traitement de l'arrêt cardiaque ont eu lieu dès 1966 [22, 23]. Dans le contexte intra hospitalier, l'ECMO-VA offre aujourd'hui des perspectives intéressantes de prise en charge de l'ACR réfractaire [21, 24, 25]. La littérature montre en effet une survie d'environ 30%, contre 15% dans le cadre d'une réanimation classique [12, 26-28].

L'évolution et l'amélioration des techniques ainsi que la miniaturisation des machines ont permis secondairement son développement dans l'ACR réfractaire extra hospitalier [27, 29].

Les résultats de la littérature dans cette situation sont plus que mitigés, avec des survies variant de 27% dans une méta-analyse japonaise à 4% dans une étude française de 2011 [20, 30].

Les délais prolongés de l'effondrement jusqu'au rétablissement d'un débit circulatoire efficace lors de la prise en charge extra hospitalière explique en partie cette différence. En effet, de nombreux obstacles s'opposent à l'implantation rapide d'une assistance cardiaque pour les ACR extra hospitaliers, réduisant ainsi les chances d'un low-flow court, gage de moindres lésions d'organes, notamment cérébrales [10, 24].

En outre, l'hétérogénéité des populations sélectionnées, en particulier sur le terrain des comorbidités et les variations de la durée du no-flow ou la moindre qualité de la RCP initiale par les témoins non ou mal formés en extra hospitalier expliquent également ces discordances [21, 31, 32].

**Table 1 : revue de la littérature expérimentale de la place de l'ECMO-VA dans l'ACR réfractaire.**

Auteur	Objectif principal	Protocole	Résultat Principal
<i>Stub</i> 2012[33]	comparer de manière expérimentale RCP classique avec RCP sous ECMO-VA	Type : expérimentale, observationnelle, monocentrique, randomisée Animal : 12 chèvres ACR : Fibrillation ventriculaire induite par stimulation externe NF : 3 min LF : 10 min de MCE puis randomisation puis 10 min de RCP classique versus RCP sous ECMO puis tentative de défibrillation. Groupes : randomisés -6 chèvres en RCP classique -6 chèvres en RCP sous ECMO Moments d'évaluation : Avant procédure Après 23 min de LF Critère primaire : pourcentage de RACS Critères secondaires : -Perfusion coronarienne -Dosage des bio-marqueurs (lactate, kaliémie...)	Résultat critère primaire : - 50% de RACS en plus dans le groupe ECMO-VA Résultats critères secondaires : -équivalence des bio-marqueurs (Lactate, kaliémie...) -augmentation perfusion coronaire dans groupe ECMO-VA
<i>Mlcek</i> 2012[34]	Evaluer les effets précoces de l'ECMO-VA après ACR prolongé	Type : expérimentale, observationnelle, monocentrique. Animal : 18 cochons ACR : Fibrillation Ventriculaire induite par stimulation externe NF : 20 min LF : 80 min Groupes : 18 cochons →20 minutes initiales d'ACR en FV non traitée, puis 60 minutes sous ECMO, puis tentative de défibrillation Moments d'évaluation : →1 min / 3 min / 20 min de l'arrêt cardiaque →3 min / 5 min / 60 min de l'ECMO-VA Critère primaire : - PAM	Résultats critère primaire : -Effondrement de PAM dès 150 s d'ACR (PAM $19 \pm 3,8$ mmHg) →Restauration PAM dès 3 min. ECMO (PAM $38,75 \pm 6,83$ mmHg) Résultats critères secondaires -Effondrement très rapide (5 min) du BIS et de l'oxymétrie tissulaire -Effondrement secondaire des bio-marqueurs. Après 20 min. ACR : pH : $7,05 \pm 0,05$ pCO <sub>2</sub> : $90 \pm 15$ mmHg PaO <sub>2</sub> : $16,3 \pm 8$ mmHg K <sup>+</sup> : $8,7 \pm 1,5$ mmol/L -Restauration rapide (5min) du BIS et

		<p>Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Indice Bispectral</li> <li>- Oxymétrie Tissulaire</li> <li>- Bio-marqueurs (gazométrie, kaliémie...)</li> </ul>	de l'oxymétrie tissulaire et des paramètres biologiques après ECMO-VA
<i>Reynolds 2013[35]</i>	Evaluer l'impact des durées d'ischémie sur la réanimation des ACR réfractaires sous ECMO	<p>Type : expérimentale, observationnelle, monocentrique, non randomisée.</p> <p>Animal : 8 cochons</p> <p>ACR : Fibrillation ventriculaire induite par stimulation externe</p> <p>NF :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→1° groupe : 8 min</li> <li>→2° groupe : 15 min</li> </ul> <p>LF :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→1°groupe : 38/48/58/68 min</li> <li>→2° groupe : 45/55/65/75 min</li> </ul> <p>Groupes :</p> <p>Non randomisés</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→1° groupe : 4 cochons en FV pendant 8 min, puis RCP classique de durée différente pour chaque cochon : 30/40/50/60 min. puis ECMO-VA pendant 15 min. puis tentative de défibrillation</li> <li>→ 2° groupe : 4 cochons en FV pendant 15 min, puis RCP classique de durée différentes pour chaque cochon : 30/40/50/60 min puis ECMO-VA pendant 15 min puis tentative de défibrillation</li> </ul> <p>Moments d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Avant procédure</li> <li>-à l'initiation de la RCP</li> <li>-à la fin de la RCP</li> <li>-à 15 min du début de l'ECMO</li> </ul> <p>Critère primaire composite :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PAM</li> <li>- Perfusion cérébrale</li> </ul> <p>Critère secondaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bio-marqueurs (kaliémie, gazométrie artérielle...)</li> </ul>	<p>Résultats critère primaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Diminution PAM et Perfusion Cérébrale avec l'allongement des durées de RCP</li> <li>- PAM et perfusion cérébrale plus élevées chez cochons avec RACS.</li> </ul> <p>Résultat critère secondaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de différence des bio-marqueurs chez cochons avec RACS ou non</li> </ul>
<i>Bergan 2015[36]</i>	Evaluer fonction cardiaque post ACR sous ECMO-VA	<p>Type : expérimentale, observationnelle, monocentrique</p> <p>Animal : 8 cochons</p> <p>ACR : Fibrillation ventriculaire induite par stimulation externe</p> <p>NF : 15 min</p> <p>LF : 20 min</p>	<p>Résultat critère primaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Atteinte sévère fonction systolique VG après seulement 15 min de FV</li> </ul>

		<p>Groupe: 8 cochons →15 min de FV puis ECMO-VA, puis défibrillation à 5 min de la canulation, puis 300 min d'ECMO-VA. Moments d'évaluation : -Avant procédure -A 285 min de la procédure Critère primaire : -Fonction cardiaque évaluée par IRM cardiaque Critère secondaire : - Gazométrie artérielle</p>	
<i>Lahmaut 2016[37]</i>	<p>Evaluer l'apport d'une revascularisation coronarienne précoce sur la réanimation des ACR réfractaires</p>	<p>Type : expérimentale, observationnelle, monocentrique, randomisée. Animal : 14 cochons ACR : occlusion coronarienne puis à 2 min fibrillation ventriculaire induite par stimulation externe. NF : 5 min LF : 20 min Groupes : randomisés → 1° groupe revascularisation coronarienne précoce : ACR puis 5 min de NF, puis 15 min de RCP classique, puis ECMO-VA. Revascularisation à 20 min de l'ECMO-VA. 240 min d'ECMO-VA au total → 2° groupe revascularisation coronarienne tardive : ACR puis 5 min de NF, puis 15 min de RCP classique, puis ECMO-VA. Revascularisation à 120 min de l'ECMO-VA. 240 min d'ECMO-VA au total Moment d'évaluation : -Avant procédure -A 60 min de ECMO-VA -A 240 min de ECMO-VA Critère primaire : % de RACS Critères secondaires : -Taille de l'infarctus -Perfusion cérébrale -Bio-marqueurs (créatinine plasmatique, gazométrie artérielle, ionogramme sanguin)</p>	<p>Résultat critère primaire -Augmentation du % de RACS dans groupe revascularisation précoce : <math>48 \pm 17</math>min versus <math>82 \pm 25</math> min. <math>p=0,113</math>. Résultats critères secondaires -meilleure perfusion cérébrale dans groupe revascularisation précoce -diminution taille de l'infarctus du myocarde dans groupe revascularisation précoce -pas de différences significatives des bio-marqueurs dans les deux groupes</p>
<i>Fritz 2016[38]</i>	<p>Comparaison de deux niveaux de PAM et leur impact sur la macrocirculation, la</p>	<p>Type : expérimentale, observationnelle, monocentrique, randomisée. Animal : 14 cochons ACR : origine ischémique par ligature proximale de l'artère coronaire gauche NF : 0 min</p>	<p>Critère primaire : - Pas de différence significative entre les deux groupes Critères secondaires :</p>

	microcirculation et la fonction métabolique	<p>LF : 20 min</p> <p>Groupes :</p> <p>→1° groupe PAM standard : ligature coronarienne, ACR puis 20 min de RCP classique, puis ECMO-VA avec objectif PAM 65/70 mmHg. Reperfusion coronarienne à H1. 6h00 de durée ECMO-VA.</p> <p>→2° groupe PAM haute : ligature coronarienne, ACR puis 20 min de RCP classique, puis ECMO-VA avec objectif PAM 80/85 mmHg. Reperfusion coronarienne à H1. 6h00 de durée ECMO-VA.</p> <p>Moment d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Avant procédure</li> <li>-Après 20 min de RCP</li> <li>-A l'initiation de ECMO-VA</li> <li>-H6 de l'ECMO-VA</li> </ul> <p>Critère primaire :</p> <p>Macrocirculation (PAM, Perfusion rénale et coronarienne)</p> <p>Critères secondaires :</p> <p>Microcirculation</p> <p>Bio-marqueurs (gazométrie artérielle, créatinine plasmatique, ionogramme sanguin...)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de différence significative de microcirculation entre les deux groupes</li> <li>- Pas de différence significative pertinente des bio-marqueurs</li> </ul>
--	---	--	--

NF : No-Flow LF : Low-Flow. ACR : Arrêt cardio-respiratoire. FV : Fibrillation Ventriculaire ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation, PAM : Pression Artérielle Moyenne

RACS : Retour Activité Cardio-circulatoire Spontanée. RCP : Réanimation Cardio Pulmonaire MCE : Massage Cardiaque Externe. BIS : Indice Bispectral



En résumé, l'ECMO-VA, au travers de ces études expérimentales, semble améliorer les paramètres de réanimation des ACR réfractaires : pourcentage de RACS augmenté, meilleure perfusion cérébrale et coronaire, restauration rapide des paramètres clinico-biologiques.

Par ailleurs, ces études mettent aussi en exergue l'importance de délais courts, tant pour la mise en place de l'assistance que pour le traitement de la cause de l'ACR.

**Table 2 : revue de la littérature clinique de la place de l'ECMO-VA dans l'ACR réfractaire.**

NR : Non Renseigné, CEE : Choc Electrique Externe, RCP : Réanimation Cardio Pulmonaire, RACS : Rétablissement Activité Cardiaque Stable, ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation, NF : No-Flow, LF : Low-Flow, ACR : Arrêt Cardio Respiratoire

<i>Auteur</i> Type étude	Population	No Flow médian	Définition ACR Réfractaire	Low Flow total médian	Survie	Particularités
<i>CHEN 2008</i> <i>Taiwan [19]</i>  Observationnelle, prospective, monocentrique, 3 ans	59 ACR Intra hospitaliers	0 (témoins)	≥10 min. RCP sans RACS	40 min	14/59 CPC 1-2 sortie hôpital (23%)	>50%, le lieu de l'ACR était : →Réanimation →Bloc opératoire →Labo. de cathétérisme cardiaque  93% ont un RACS post ECMO
<i>TANNO 2008</i> <i>Japon [39]</i>	66 ACR Extra hospitaliers	NR -46 ACR devant	≥20 min. RCP sans RACS	NR 21 min. pour le contact avec	-15/66 (22%) survie globale à 3 mois	Aucun survivant dans groupe ACR sans témoins

Observationnelle, prospective, monocentrique, 4 ans		témoins -26 RCP par témoins (40%)		référent ECMO-VA	-7 (10%) CPC 1.2 à la sortie hôpital	
<i>SHIN 2011 Corée du Sud [40]</i>  Observationnelle, rétrospective, monocentrique, 6 ans	85 ACR Intra hospitaliers	0 (témoins)	≥10min RCP sans RACS	42 min	24 (28%) CPC 1.2 à 6 mois	75% RACS post ECMO-VA  90% rythme choquable
<i>LE GUEN 2011 France[30]</i>  Observationnelle, prospective, monocentrique, 2 ans	51 ACR Extra hospitaliers	3 min.	≥30 min RCP sans RACS	120 min	2/51 (4%) à 28 jours	-63% rythme choquable  -Long délai initiation de l'ECMO-VA
<i>MEGARBANE 2011 France[41]</i>  Observationnelle, prospective, monocentrique, 4 ans	66 ACR Extra hospitaliers	2 min.  29 RCP par témoins (43%)	≥30 min RCP sans RACS	155min	1/66 (1,5%)	-50% asystolie  -Long délai initiation ECMO- VA
<i>MAEKAWA 2013 Japon [18]</i>  Observationnelle, prospective, monocentrique, 4 ans	53 ACR Extra hospitaliers	2 min. 29 RCP par témoins (54%)	≥20 min RCP sans RACS	49 min	-15/53 (28%) à 3 mois -8 (15,1%) CPC 1.2	-54% rythme choquable
<i>CHOU 2014 Taïwan[42]</i>  Rétrospective, monocentrique, 4 ans	43 ACR Intra hospitaliers	NR	NR	36 min	15/43 survie sortie hôpital (35%)	-Population ACR secondaire à SCA →100% coronarographie post ECMO  -100% RACS post ECMO

<i>KIM 2014 Corée du Sud [43]</i>  Rétrospective, monocentrique, 3 ans	55 ACR Extra hospitaliers	7 min  23 RCP par témoins (42%)	≥10 min. de RCP sans RACS	60 min	8 (15%) CPC 1.2 à 3 mois.	80% de RACS post ECMO
<i>SAKAMOTO 2014 Japon [14]</i>  Observationnelle, prospective, multicentrique, 4 ans	260 ACR Extra hospitaliers (186 devant témoins)	NR  127/186 (68%) RCP par témoins	≥15 min. de RCP sans RACS	NR  -Temps arrivée Hôpital : 29 min.	29 (11%) CPC 1.2 à 6 mois.	-Population nombreuse -NF non rapporté
<i>BLUMENSTEIN 2015 Allemagne [44]</i>  Rétrospective, monocentrique, 4 ans	52 ACR Intra hospitaliers	0 (témoins)	≥10 min. de RCP sans RACS	33 min.	12/52 (23%) survie à 1 ans	20/52 (40%) ACR au bloc opératoire
<i>CHOI 2016 Corée Sud [25]</i>  Rétrospective monocentrique, 4 ans	10 ACR Extra hospitaliers	<5 min.  8/10 (80%) RCP par témoins	≥10 min. de RCP sans RACS	50 min.	3/10 (30%) CPC 1.2 à 1 mois	Sélection population →ACR devant témoins →NF court Temps transfert cours 90% de RACS après ECMO- VA
<i>YANOPOULOS 2016 USA [45]</i>  Analyse intermédiaire à 3 mois, étude observationnelle, prospective, monocentrique.	18 ACR Extra hospitaliers	NR  12/18 RCP par témoins (66%)	3 CEE + 300mg amiodarone sans RACS	66 min.	9/18 (50%) CPC 1.2 à 1 mois	-Notion de protocole -Que rythme choquable -Zone géographique prédéfinie (<30 min de transfert) -100% de coronarographie post ECMO-VA.

Cette revue de la littérature apporte des arguments forts sur l'intérêt de l'ECMO-VA dans le contexte d'ACR réfractaire intra hospitalier avec des survies de l'ordre de 30%. Néanmoins, les critères de sélection des patients font que ces résultats ne sont pas transposables, en pratique, dans d'autres établissements de santé souhaitant une prise en charge de l'ACR réfractaire intra hospitalier.

Concernant l'ACR extra hospitalier, les études illustrent également l'importance des délais de prise en charge sur la survie. Les résultats décevants sur la survie de l'ordre de cinq pour cent pour les deux études françaises avec des low-flow rapportés supérieurs à deux heures sont le reflet de la complexité de la mise en œuvre d'un protocole d'assistance circulatoire de l'ACR réfractaire.

Concernant la définition de l'ACR réfractaire, seules les deux études françaises continuent d'appliquer un délai de 30 minutes. Les délais fixés dans le reste de cette revue de littérature se situent entre 10 à 20 minutes; posant ainsi légitimement la question de la révision des recommandations françaises de 2009.

Enfin, les deux dernières études de 2016 menés en Corée du Sud et aux Etats-Unis reflètent les perspectives actuelles de prise en charge de l'ACR réfractaire extra hospitalier en incluant :

- ❖ Des critères rigoureux de sélection de la population :
  - Durée de No-Flow court < 3 min.
  - ACR devant au moins un témoin
  - Rythme choquable
- ❖ Durée de Low-Flow jusqu'à la canulation raccourcie
- ❖ Prise en charge protocolisée
- ❖ Réalisation de la coronarographie systématique après la canulation

Les taux de survie pourraient être améliorés par cette stratégie d'implantation précoce. Ainsi, la survie est de l'ordre de 30% pour l'étude coréenne et 50% lors de l'analyse intermédiaire de l'étude américaine rapportée dans le tableau [25, 45].

C'est dans ce contexte qu'il nous a semblé intéressant de définir un nouveau cadre de prise en charge des ACR réfractaires extra hospitaliers.

### ***5. ECMO-VA et ACR réfractaire extra hospitalier: un cadre de prise en charge à définir***

Les études ont clairement identifié le no-flow et la durée de low-flow comme étant des facteurs pronostics majeurs dans l'ACR réfractaire traité par assistance circulatoire. Une meilleure sélection des patients avec un no-flow nul, une réduction du temps de low-flow (par une meilleure coordination des acteurs de la prise en charge) sont les éléments clés du nouveau cadre thérapeutique de prise en charge de l'ACR réfractaire extra hospitalier.

#### **5.1. Réduction des délais de prise en charge**

Afin d'améliorer le pronostic des ACR réfractaires extrahospitaliers mis sous ECMO-VA, la première possibilité est de raccourcir les délais de canulation. En témoigne une série rétrospective japonaise objectivant un délai de 40 minutes pour les survivants à 30 jours, contre 54 minutes pour les patients décédés [46].

Une autre série rétrospective allemande montre que le seul facteur indépendant de survie à 30 jours est un délai de canulation inférieur ou égal à 30 minutes [26].

Dans cette optique, deux moyens s'offrent à nous :

#### **5.1.1 Meilleure coordination des acteurs**

La prise en charge des patients présentant un ACR réfractaire nécessite une parfaite coordination des différents acteurs : pompiers, urgentistes, chirurgiens cardiaques, cardiologues et réanimateurs au sein d'une «équipe de réanimation» [11, 24, 47]. Seuls les centres de compétences sont habilités à prendre en charge de tels patients avec l'objectif d'être des centres experts [28, 31, 48].

#### **5.1.2 Redéfinition de l'ACR réfractaire**

Les délais de prise en charge conditionnent donc directement la survie. Le no-flow impacte fortement le pronostic cérébral tandis que le low-flow participe au syndrome de défaillance multiviscérale tout en accroissant le risque de souffrance cérébrale [10, 31]. Certains délais sont certes estimables mais non compressibles (trajet, canulation) et doivent être pris en compte dans l'estimation globale du temps de prise en charge. D'autres, comme le délai habituel de 30 minutes définissant l'arrêt cardiaque réfractaire, sont actuellement rediscutés et doivent probablement être raccourcis.

La littérature récente tend à prouver que la probabilité de RACS est très faible dès 10 minutes de massage cardiaque externe [4, 11-13, 19, 27]. Ceci ouvre la porte à un changement de définition où un délai de 10 minutes est suffisant pour définir l'ACR réfractaire [11, 17, 27]. Certains experts discutent même une réduction de ce délai à cinq minutes comme dans le travail tchèque contrôlé randomisée actuellement en cours [49].

Cette redéfinition permettrait notamment une réduction considérable du temps passé sur site et donc du délai jusqu'à la canulation. Elle n'empêcherait pas la poursuite de la RCP classique et la récupération éventuelle d'un RACS avant cannulation.

En 2008, dans une étude prospective comparant une prise en charge par ECMO-VA dès 10 minutes d'ACR réfractaires en intra hospitalier versus réanimation classique, l'équipe de Chen montrait un gain de survie de 20% pour des temps de canulation inférieurs à 30 minutes [12].

En 2013, dans une série rétrospective de 28 ACR réfractaires extra hospitaliers traités par ECMO-VA, l'équipe de Leick retrouvait une survie de 39% pour un low-flow total de 44 minutes [26].

L'approche invasive prônée dans l'étude de Prague assume également ce nouveau paradigme : reconnaissance précoce de l'ACR réfractaire afin de réduire le low-flow total [49]. Ainsi, il s'agit d'un concept de réanimation dynamique du patient en ACR qui s'oppose à l'attitude attentiste sans transport lié au délai de 30 minutes passé sur place. In fine, ce délai est toujours atteint du fait des temps de transfert, mais optimisés au bénéfice du patient.

L'objectif est une réduction du low-flow de telle sorte que le délai entre l'effondrement et la canulation soit inférieur à 60 minutes.

## **5.2. Sélection de la population éligible**

La seconde solution réside dans une sélection poussée de la population éligible à cette technique d'exception [13, 19, 25, 29].

Dans notre étude, il s'agit :

- ❖ De l'estimation en deux temps du no-flow :
  - No-flow nul, nécessitant une meilleure reconnaissance de l'arrêt cardiaque par le grand public [47].
  - absence de no-flow caché, notion traduisant les erreurs et retards à la reconnaissance de l'ACR par les témoins. Cette étape est un enjeu pour le médecin

urgentiste intervenant qui doit agir vite et en même temps interroger précisément les témoins initiaux.

- ❖ D'un low-flow court nécessitant une parfaite coordination des différents acteurs de santé au sein de centres experts.
- ❖ D'une RCP efficace passant par une amélioration et un apprentissage de la technique du massage cardiaque par les non spécialistes puis par l'utilisation de systèmes de Massage Cardiaque Externe (MCE) automatisés par les professionnels de santé [19, 47, 48].
- ❖ d'une population jeune sans comorbidités lourdes apparentes.

C'est en respectant ces deux axes de prise en charge que l'on peut attendre une survie aux alentours de 30% [50]. Afin de valider ce changement de pratique, nous avons mis en place une procédure multidisciplinaire de prise en charge de l'ACR réfractaire extra hospitalier.

## **6. Hypothèse du travail**

L'hypothèse de notre travail est qu'une procédure de prise en charge de l'arrêt cardiaque réfractaire associant une sélection poussée des patients, une reconnaissance précoce du caractère réfractaire et une réduction des délais jusqu'à l'assistance pourrait permettre une amélioration de la survie.

## **7. Objectifs du travail**

*Travail n°1* : étude OSCAR ECLS (**O**ut of ho**S**pital **C**ardiac **A**Rrest–**E**xtra**C**orporeal **L**ife **S**upport). Etude pilote rétrospective, unicentrique, observationnelle de type « avant après » entre août 2013 et juillet 2016.



L'objectif principal de ce travail de type avant/après était l'évaluation de l'impact de cette prise en charge multidisciplinaire et coordonnée de l'ACR réfractaire extra hospitalier sur les délais de prise en charge ainsi que sur la survie avec pronostic neurologique favorable. Les résultats présentés dans ce travail nous ont conduit à la réalisation d'un second travail prospectif.

*Travail n°2: étude CARE ECMO (Cardiac ARrEst Extra Corporeal Oxygenation Membrane).* Etude prospective observationnelle, monocentrique, ouverte, d'évaluation de soins courants sur une durée de cinq ans.

L'objectif principal sera d'évaluer la survie sans séquelles neurologiques à un an des patients en arrêt cardio-respiratoire extra hospitalier réfractaire et bénéficiant d'une procédure de prise en charge filiarisée d'accès à l'ECMO-VA et ainsi de confirmer les promesses tenues par notre étude pilote.

***Travail 1: Improving patient selection for Refractory Out of Hospital Cardiac Arrest treated with Extra Corporeal Life Support: a pilot study of the OSCAR-ECLS procedure.***

Tahar Chouihed<sup>1,4,5,8</sup>, Antoine Kimmoun<sup>2,4,6,7</sup>, Adrien Lauvray<sup>1</sup>, Francois-Xavier Laithier<sup>2</sup>, Deborah Jaeger<sup>1</sup>, Simon Lemoine<sup>6</sup>, Juan Pablo Maureira<sup>6</sup>, Lionel Nace<sup>1</sup>, Kevin Duarte<sup>5,6,7,8</sup>, Stéphane Albizzati<sup>3</sup>, Nicolas Girerd<sup>4,5,6,7,8</sup>, Bruno Levy<sup>2,4,6,7</sup>

1. SAMU-SMUR-SAU Nancy, Hôpital Central, CHRU Nancy, France
2. Service de Réanimation Médicale Brabois et pôle cardio-médico-chirurgical.  
CHRU Brabois 54500 Vandoeuvre les Nancy, France
3. Service d'Urgence, Hôpital Saint Charles, Saint-Dié-Des-Vosges, France
4. Groupe choc, INSERM U1116. Faculté de Médecine. 54500 Vandoeuvre les Nancy
5. INSERM, Centre d'Investigations Cliniques Plurithématique 1433, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, Vandoeuvre les Nancy France
6. CHRU Nancy, Pôle de Cardiologie, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, Vandoeuvre les Nancy, France
7. Université de Lorraine
8. F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists), Nancy, France

## ABSTRACT

Despite recent management improvement, including Extra-Corporeal Life Support (ECLS), refractory out-of-hospital cardiac arrest (ROHCA) survival remains dramatically low. We assessed an innovative strategy (Out of hoSpital Cardiac ARrest–ExtraCorporeal Life Support – "OSCAR-ECLS") to optimize access to ECLS of ROHCA patients and reduce the delay between recognition and ECLS implantation.

This study, conducted in a tertiary teaching hospital, compared the survival and delay times of ROHCA patients treated by ECLS before and after OSCAR-ECLS implementation. This procedure included: 1) an early recognition of ROHCA 10 min after initiation of advanced cardio-pulmonary resuscitation; 2) the optimization of patient selection and reduction in time from collapse to ECLS initiation.

14 patients before and 32 patients after OSCAR-ECLS implementation were identified between 2013 and 2016. Time to ECLS initiation was 80 (71-88) min before OSCAR-ECLS versus 60.0 (51-72) during the OSCAR-ECLS period ( $p < 0.0003$ ), mostly due to a reduction in time spent on site: 48.0 (40.0 – 54.0) min versus 24.0 (20.0-28.0),  $p = 0.0001$ ). Survival at hospital discharge was 7% (1/14) before OSCAR-ECLS and 25% (8/32) during the OSCAR-ECLS period ( $p = 0.20$ ). Only one patient survived with a neurologically-favorable outcome before OSCAR-ECLS (Cerebral Performance Category (CPC1)) whereas seven patients (22%) survived with neurologically-favorable outcome during the OSCAR-ECLS period (six CPC1 and one CPC2, and one patient (3%) with CPC3).

The use of a new paradigm of ROHCA dramatically shortened the time to ECLS initiation by reducing the time spent on site by >20 minutes. Survival improved from 7% to 25% after implementation of OSCAR-ECLS.

**Keywords :** ROHCA , ECLS , delay , paradigm , survival

## ***INTRODUCTION***

Over the past decade, the management of Out-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) has been focused on its earlier recognition by bystanders and the teaching of basic cardio-pulmonary resuscitation (CPR). Despite the aforementioned improvements, patients with OHCA still suffer from poor survival, at about 12%.<sup>1</sup> The absence of return of spontaneous circulation (ROSC) 20 minutes after initiation of advanced CPR defines Refractory Out Hospital Cardiac Arrest (ROHCA), which is systematically associated with death in the absence of invasive measures.<sup>2</sup>

French guidelines for CPR consider Extra-Corporeal Life Support (ECLS) as one option in ROHCA patients with a no-flow less than five minutes and absence of spontaneous circulation 30 minutes after initiation of advanced CPR.<sup>3</sup> Durations of no- and low-flow have been systematically highlighted as crucial prognostic factors in all observational studies focused on ROHCA.<sup>4</sup>

In order to shorten the time to ECLS initiation, most recent European Resuscitation Council guidelines recommend, in eligible ROHCA patients, a fast track access to ECLS implantation.

In light of these guidelines, our institution elaborated an operational strategy entitled “OSCAR-ECLS”, for **Out of hoSpital Cardiac ARrest – ExtraCorporeal Life Support**”, which was designed to improve the enrolment of eligible ROHCA patients and to reduce the delay time between recognition and ECLS initiation. The objective of the present study was to assess the delays as well as patient survival prior to and following the implementation of the “OSCAR-ECLS” strategy.

## ***METHODS***

This observational single-center study was conducted in a tertiary teaching hospital in France. All ROHCA patients eligible for ECLS and managed by the Mobile Intensive Care Unit (MICU) were included in this study. In this center, surgical ECLS implantation and primary coronary intervention (PCI) can be performed 24 hours a day, 365 days a year.

Two periods were individualized. The first period, between January 2010 and December 2011, was referred as the “Before OSCAR-ECLS period” while the second period, between August 2013 and July 2016, was referred as the “OSCAR-ECLS period”. The delay between December 2011 and August 2013 was required for the training of all of the members of the pre-hospital and hospital teams (rescuers, physicians, nurses).

### **Population**

For the “Before OSCAR-ECLS period”, timing and decision for the implantation of an ECLS device in the event of ROHCA was mainly at the discretion of the pre-hospital emergency physician. No age limit was clearly defined for implantation.

For the “OSCAR-ECLS period”, the latter was essentially characterized by the rapid recognition of ROHCA (10 minutes) and transport by the MICU to the hospital such that the ECLS intervention could be performed, which is in contrast with the current ROHCA definition of the French guidelines (30 min) and the European Resuscitation Council guidelines (20 – 30 min).<sup>2,3</sup>

This procedure encompasses two phases: Identification of eligible ROHCA (Table 1) and fast track access to ECLS implantation. The OSCAR-ECLS procedure specifies that ROHCA must be witnessed with immediate onset of satisfactory bystander CPR and an

immediate call to Emergency Dispatch. Furthermore, to minimize any loss of time, all qualified geographical locations are directly incorporated in the regulation software of the SAMU. (Appli SAMU (4D Engine) version 7.0.8).

Fast track access to ECLS implantation.

Patients suitable for ECLS implantation were identified, based on the aforementioned criteria, as early as possible by the Medical Dispatcher at the Emergency Call Dispatch Center (SAMU) (Figure 1). Bystanders pursued CPR until MICU arrival. The mobile intensive care team verified at arrival that no-flow was under one minute and that CPR was effective. Thereafter, the MICU team initiated advanced CPR, in which the patient was intubated and mechanically ventilated. The patient also received one mg of intravenous adrenaline every five min. On site, all members of the MICU team have a predefined role. An automated chest compression device (Autopulse<sup>®</sup>, Zoll, Germany) was used in order to minimize interruption periods. The resuscitation was pursued during the transfer to hospital according to resuscitation guidelines.<sup>2</sup>

The intensivists and cardiac surgeons stood ready to implant the ECLS surgically in the catheterization laboratory where a percutaneous coronary intervention was subsequently performed. The OSCAR-ECLS procedure ended when ECLS implantation was achieved.

The use of the present retrospective data was submitted and approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Nancy.

Variables and assessment.

The following variables were collected from the medical report: baseline characteristics (date, patient identity, date of birth, telephone number of the family), witnessed status, bystander CPR, initial ECG rhythm, prehospital defibrillation, arrest location, elapsed time between: 1) collapse and call to the Emergency Dispatch Center (SAMU), 2)

collapse and initiation of CPR by bystander (no flow duration), 3) departure of the MICU and arrival on site, 4) arrival on site and departure to hospital (Time on site), 5) departure and arrival to the catheterization laboratory (Transfer Time), 6/ arrival at the catheterization laboratory and ECLS implantation for the OSCAR population, 7) initiation of CPR to arrival at the catheterization laboratory (Low Flow period), 8) initiation of CPR and ECLS implantation.

The following assessments were made during the two study periods: survival at hospital discharge, and neurological status in survivors, defined *a priori* according to the Glasgow Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC).<sup>5</sup>

#### Statistical Analysis.

Statistical analysis was performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC). Continuous data are described as Mean (Standard deviation) or Median [interquartile range] as appropriate and compared with the Wilcoxon test. Categorical variables are described as proportions and compared with Fisher's exact test. A significance threshold of  $p < 0.05$  was adopted for all statistical analyses.



## ***RESULTS***

A total of 46 patients were included, 14 during the “Before OSCAR-ECLS period” and 32 during the “OSCAR-ECLS period” (Table 2). Mean age was 46 (38 - 53) years, with most patients being male (38/46, 83%). Ventricular fibrillation was the initial rhythm in 37/46 patients. The median elapsed time between collapse and arrival to the catheterization laboratory was 80 (71-88) minutes before the OSCAR-ECLS procedure versus 60 (51-72) minutes during the OSCAR-ECLS procedure ( $p<0.0003$ ) (Table 2). The time spent on site by the mobile intensive care team was significantly shortened from 48 (40-54) minutes before the OSCAR-ECLS period to 24 (20-28) minutes during the OSCAR-ECLS period ( $p<0.0001$ ). Transfer duration from cardiac arrest location to the catheterization laboratory remained constant: 20 (14-22) minutes before OSCAR-ECLS procedure versus 15 (9-18) minutes during OSCAR-ECLS procedure, ( $p=0.033$ ) (Tables 2). No flow and low flow times were significantly lower during the OSCAR-ECLS procedure: 60 (51-72) min versus 80 (55-78) min before OSCAR-ECLS procedure, ( $p<0.0003$ ).

Survival at hospital discharge was 7% (1/14) before OSCAR-ECLS procedure and 25% (8/32) during the OSCAR-ECLS procedure ( $p=0.24$ ). Only one patient survived with a CPC score = 1 before the OSCAR-ECLS procedure while during the OSCAR-ECLS procedure, seven patients (22%) survived, six with a CPC score = 1, one with a CPC score = 2 and one with a CPC score = 3 (Table 2).

Early resuscitation characteristics in ICU were not significantly different, whether for therapeutic hypothermia or the use of heparin. Before the OSCAR-ECLS period, all patients received 5000 IU of heparin at ECLS initiation. For the second period, the

heparin dose was adjusted to coagulation tests. The mean initial ECLS flow was 4.3L/min (3.4 -5.2).

## ***DISCUSSION***

The main result of the present study is that, compared to before the OSCAR-ECLS procedure, pre-hospital delay times were significantly reduced and time spent on site was shortened by nearly 50% after implementation of the OSCAR-ECLS procedure.

Very few studies have focused on pre-hospital delays. In previous reports, most teams included patients after 20 or 30 minutes of advanced CPR with no ROSC, such as in the CHEER protocol.<sup>4</sup>

To our knowledge, the present is one of the first studies attempting to shorten the delay from cardiac arrest recognition to arrival to the catheterization laboratory in the event of ROHCA. Importantly, given the poor outcome observed before the OSCAR procedure, it was decided to markedly reduce the threshold time to identify candidates to ECLS. Indeed, during the OSCAR period, patients who underwent 10 minutes of advanced CPR on site by the mobile intensive care team (*i.e.* much lower than the current definition of ROHCA according to European guidelines, which requires 20 to 30 minutes of advanced CPR) were considered as candidates for ECLS.

Secondly, patient survival improved from 7% to 25% after the initiation of the “Fast Track Access” to ECLS for ROHCA. This improvement in outcome may be explained by the rigorous patient selection in conjunction with the use of the OSCAR-ECLS strategy and by the reduction in low flow delays. These results concur with the latest trial evidence, which emphasized the critical impact of pre-cannulation delay on survival.<sup>6,7</sup> All of the OSCAR patients underwent a percutaneous coronary intervention (PCI) which may be a factor in increased the survival rate.<sup>8,9</sup> In the "Before OSCAR-ECLS" population, only 36% of the patients underwent PCI. Another potential

explanation may be related to the fact that the number of ECLS performed in our center has dramatically increased during the OSCAR-ECLS period.

The present protocol is also a true call for multidisciplinary coordination, highlighting the concept of the “Cardiac Arrest Team” as described in our protocol. This new paradigm revolves around two important notions. The first crucial key point of the OSCAR-ECLS procedure is the strict selection of patients. This observation was also reported in a recent meta-analysis by Su Jin Kim et al. which also encourages physicians to implement « rigorous criteria for candidate selection » for ECLS.<sup>10</sup> The second key point is to shorten the delay in setting up the ECLS. Indeed, ECLS should be considered early by the medical dispatch physician receiving the first call for suspected OHCA and its indication must be confirmed quickly (10 min after MICU arrival) by the on-site emergency physician.

The most noticeable novelty of this approach is probably the anticipation by the medical dispatcher that a patient could eventually have ROHCA as early as during the initial emergency call (Figure 1), with only 10 minutes of advanced CPR on site triggering the entire ECLS process, including the immediate activation of the ECLS implantation and ICU teams. Thus, the two key points, the very early identification of selected candidates (namely pre-screening prior to MICU arrival and confirmed within 10 minutes of MICU arrival) and the fast initiation of the ECLS, could be the cornerstone of ECLS outcome improvement defining the “golden hour concept”.

However, the present is only a preliminary proof of concept pilot study and thus the results cannot be generalized. Cannulation time was not taken into consideration during the first period and thus we were unable to determine a total low-flow from

collapse to end of cannulation. We were only able to compare the elapsed time from collapse to arrival in the catheterization laboratory between the two periods. The surgeon estimated the median cannulation time at approximately 15 minutes for the first period, thus quite similar to the time needed to implant ECLS during the OSCAR-ECLS procedure. As a result, the only significantly reduced time owing to the OSCAR paradigm is the time spent on site. However, the dramatic decrease in this specific delay time was sufficient to ensure a less than one hour delay between collapse and arrival in the catheterization laboratory. Due to the small sample size, we did not find any significant improvement in survival rate. However, this was not the primary endpoint of this proof of concept pilot study.

## ***CONCLUSION***

In summary, an ECLS protocol aimed at enhancing patient selection and reducing pre-hospital delays significantly shortened low-flow duration. The very early selection of patients suitable for ECLS implantation, prior to MICU arrival, enabled that most patients (65%) had an elapsed time from collapse to arrival in the catheterization laboratory of less than one hour.

### **Authors' contributions**

TC, AL, DJ, AK, FXL acquired the clinical data. KD performed statistical analysis. TC, AL, DJ, AK, FXL, SL, JPM, SA and NG, BL drafted the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

### **Acknowledgements**

To Pierre Pothier for editing the manuscript, to Dr. François Mougeolle the healths of the department « Meurthe et Moselle » firefighters for his participation in achieving this « OSCAR-ECLS » procedure, to the team of emergency and resuscitation (SMUR Nancy), and the intensive care, cardiology, cardiac surgery department nurses of our hospital.

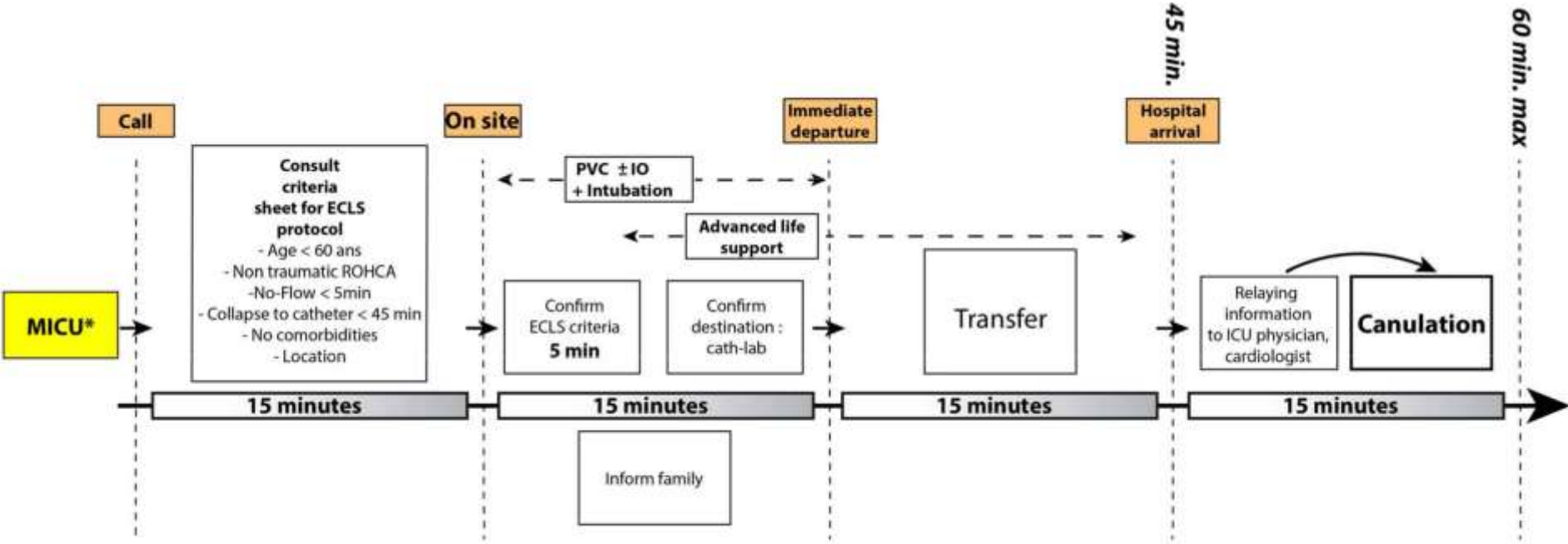
## REFERENCES

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:e38-360. [PMID:26673558]
2. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015; 95:1-80.[PMID:26477410]
3. Adnet F, Baud F, Cariou A et al. Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest. French Ministry of Health. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009; 28:182-90. PMID:19232884
4. Stub D, Bernard S, Pellegrino V et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation*. 2015; 86:88-94. [PMID: 25281189]
5. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. A statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Resuscitation*. 2004; 63:233-49. [PMID:15582757]

6. Jouffroy R, Lamhaut L, Philippe P et al. A new approach for treatment of refractory ventricular fibrillation allowed by extra corporeal life support (ECLS)? Resuscitation. 2014;85:e118. [PMID:24810737]
7. Wang C-H, Chou N-K, Becker LB et al. Improved outcome of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest – A comparison with that for extracorporeal rescue for in-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2014; 85:1219-24. [PMID:24992872]
8. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. Circ Cardiovasc Interv. 2010; 3:200-7. [PMID:20484098]
9. Dumas F, Bougouin W, Geri G et al. Emergency Percutaneous Coronary Intervention in Post-Cardiac Arrest Patients Without ST-Segment Elevation Pattern: Insights From the PROCAT II Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2016; 9:1011-8. [PMID:27131438]
10. Kim SJ, Kim HJ, Lee HY et al. Comparing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with conventional cardiopulmonary resuscitation: A meta-analysis. Resuscitation. 2016;103:106-16. [PMID:26851058]



Figure 1 : OSCAR ECLS PROCEDURE



\* Mobile Intensive Care Unit

Table 1: Differences in strategies before and during the OSCAR-ECLS period

	Before OSCAR-ECLS <sup>a</sup> period	OSCAR-ECLS period
<b>Mandatory</b>	<b>ROHCA<sup>b</sup></b> : after <b>20-30 min</b> of advanced CPR <sup>c</sup> with no ROSC <sup>d</sup>	<b>ROHCA</b> : after 2 defibrillation failures and <b>10 min</b> of advanced CPR with no ROSC
	No age limit	Age < 60 years
	Non traumatic ROHCA	
	Elapsed time between collapse and <b>call to the Emergency Dispatch Centre &lt; 1 min</b>	
	Estimated <b>No flow</b> period <b>&lt;5 min</b>	<b>No flow=0</b> and effective bystander CPR <sup>c</sup>
	<b>Estimated Low flow</b> period until implantation of ECLS <b>≤ 100 min</b>	<b>Estimated Low flow</b> period until implantation of ECLS <b>≤ 45 min</b>
<b>Optional</b>	Signs of life under CPR	
	ETCO <sub>2</sub> <sup>e</sup> ≥ 10 mmHg	
	No major apparent comorbidities	
	Drug intoxication, hypothermia <32°C	

a. Out of hoSpital Cardiac ARrest – ExtraCorporeal Life Support; b. Refractory Out of Hospital Cardiac Arrest; c. Cardio Pulmonary Resuscitation; d. Return of spontaneous circulation; e. End-Tidal CO

**Table 21: Demographics, arrest characteristics and prehospital management**

	<b>Total N=46</b>	<b>Before OSCAR- ECLS<sup>a</sup> Period (n=14)</b>	<b>OSCAR- ECLS Period (n=32)</b>	<b>p-value*</b>
<b>Demographics</b>				
Age (years, median)	46 (38 - 53)	50 (45 - 57)	44 (36 - 52)	0.17
Male gender (%)	38 (83)	14 (100)	24 (75)	0.085
History of cardiac diseases (%)	17 (37)	10 (71)	7 (22)	0.002**
History of diabetes (%)	3 (7)	1 (7)	2 (6)	1.00
History of hypertension (%)	11 (24)	1 (7)	10 (31)	0.13
Obesity (%)	9 (20)	1 (7)	8 (25)	0.24
Current smoking status (%)	9 (20)	2 (14)	7 (22)	0.70
<b>Cardiac arrest characteristics</b>				
Location				0.82
Home	18 (39)	7 (50)	11 (34)	
Sport	7 (15)	2 (14)	5 (16)	
Work	3 (7)	1 (7)	2 (6)	
Public area	18 (39)	4 (29)	14 (44)	
Initial Rhythm				0.58
Asystole	8 (17)	1 (7)	7 (22)	
PEA <sup>b</sup>	1 (2)	0 (0)	1 (3)	
VF <sup>c</sup>	37 (80)	13 (93)	24 (75)	
Defibrillation	38 (83)	12 (86)	26 (81)	1.00
Epinephrine use		10 (10 - 13)	7 (3 - 10)	0.015**
Automated compression device use	46 (100)	14 (100)	32 (100)	1.00
<b>No and low flow times prior to catheterization laboratory</b>				
No Flow (min)	0 (0 - 2)	2 (0 - 5)	0 (0 - 2)	0.057
No Flow + Low flow(min)	67 (55 - 78)	80 (71 - 88)	60 (51 - 72)	0.0003**
<b>Elapsed time to ECLS implantation (minutes)</b>				
Time from collapse to call to Emergency Dispatch Center	0 (0 - 3)	3 (1 - 4)	0 (0 - 2)	0.002**
Time from call to arrival on site	14 (8 - 15)	12 (8 - 16)	15 (8 - 15)	0.43
Time on site	26 (22 - 40)	48 (40 - 54)	24 (20 - 28)	<0.0001**
Transfer time	15 (10 - 20)	20 (14 - 22)	15 (9 - 18)	0.033**
Time from hospital arrival to ECLS implantation	18 (12 - 24)	-	18 (12 - 24)	-
Total time	80 (65 - 94)	-	80 (65 - 94)	-
<b>Coronary management</b>				
Angiography (Yes)	36 (78)	5 (36)	31 (97)	<0.0001**
PCI <sup>d</sup>				0.11
Circumflex Artery	1 (3)	0 (0)	1 (3)	
RCA <sup>e</sup>	6 (16)	0 (0)	6 (19)	
LAD <sup>f</sup>	16 (43)	1 (20)	15 (47)	
MAIN STEM	3 (8)	2 (40)	1 (3)	
NONE	11 (30)	2 (40)	9 (28)	
Missing values	n=9	n=9	-	
<b>Outcome</b>				
Alive at discharge	9 (20)	1 (7)	8 (25)	0.24
Alive at 30 days	9 (20)	1 (7)	8 (25)	0.24
Cause of death				0.074
MOF <sup>g</sup>	23 (62)	11 (85)	12 (50)	

	Brain Death	14 (38)	2 (15)	12 (50)	
<b>CPC<sup>h</sup></b>					0.71
	1	7 (15)	1 (7)	6 (19)	
	2	1 (2)	0 (0)	1 (3)	
	3	1 (2)	0 (0)	1 (3)	
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	5	37 (80)	13 (93)	24 (75)	

Continuous variables are described as median (IQR) and categorical variables as frequencies (percentages)

\* Fisher's exact test for qualitative variables, Wilcoxon test for quantitative variables

\*\*  $p \leq 0.05$  significant difference

a. **Out of hoSpital Cardiac ARrest – ExtraCorporeal Life Support**; b. **Pulseless Electrical Activity**; c. **Ventricular Fibrillation**; d. **Primary Coronary Intervention**; e. **Right Coronary Artery**; f. **Left Anterior Descending artery**;

g. **Multiple Organ Failure**; h. **Glasgow Pittsburgh Cerebral Performance Category (CPC)**

## *Travail 2*



**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANCY -**

**Direction de la Recherche et de l'Innovation**

### **PROTOCOLE D'EVALUATION DES SOINS COURANTS**

**Date de mise à jour de la trame : 18/04/2016**

**Avis favorable du CPP Est III le xx/xx/xxxx**

**Version N° 4 du 18/04/2016**

#### **PROGRAMME DE PRISE EN CHARGE DE L'ARRET CARDIAQUE REFRACTAIRE PAR ASSISTANCE CARDIAQUE MECANIQUE ARTERIO- VEINEUSE**

#### **CARDIAC ARREST EXTRA CORPOREAL OXYGENATION MEMBRANE (CARE ECMO)**

**PROMOTEUR :**

Centre Hospitalier Universitaire de Nancy  
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny  
54035 NANCY Cedex

**RESPONSABLE DE LA RECHERCHE AGISSANT POUR LE COMPTE DU PROMOTEUR / ET AUTORISÉ À  
SIGNER LE PROTOCOLE ET SES MODIFICATIONS ÉVENTUELLES AU NOM DU PROMOTEUR :**

Mr Olivier de PESQUIDOUX  
Direction de la Recherche et de l'Innovation  
Tour Drouet - 6ème étage  
Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 VANDOEUVRE-Lès-NANCY

## HISTORIQUE DES MISES À JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE À JOUR
1.0	17/11/15	
1.1	01/12/15	
1.2	20/03/2016	
1.3	02/04/2016	Relecture méthodologiste, Dr Nicolas Girerd
1.4	18/04/2016	Relecture finale

## PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

### *Personne qui dirige et surveille la recherche*

Nom Professeur Bruno Levy

Adresse : Réanimation médicale Brabois, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, 5 rue du Morvan 54500 Vandoeuvre-Lès-Nancy

Tél. : 03 83 15 44 69 - Fax : 03 83 15 42 20

Courriel : [b.levy@chu-nancy.fr](mailto:b.levy@chu-nancy.fr)

### MÉTHODOLOGIE

Nom du contact: Nicolas Girerd

Adresse : CIC-P-CHU de Nancy Brabois - Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux

Tél : 03 83 15 74 96

Mail : [n.girerd@chu-nancy.fr](mailto:n.girerd@chu-nancy.fr)

### Autres spécialités

Nom du contact: Docteur Tahar Chouihed

Adresse : SAMU SMUR Hopital Central, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy  
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

54035 NANCY Cedex

Tél : 03 83 85 98 46

Mail : [t.chouihed@chu-nancy.fr](mailto:t.chouihed@chu-nancy.fr)

Nom du contact: Docteur Juan-Pablo Maureira

Adresse : Chirurgie des maladies cardio-vasculaires et transplantation, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, 5 rue du Morvan 54500 Vandoeuvre-Lès-Nancy

Tél : 03 83 15 43 00

Mail : [jp.maureira@chu-nancy.fr](mailto:jp.maureira@chu-nancy.fr)

Nom du contact: Professeur Edoardo Camenzind

Adresse : Hémodynamique et cardiologie interventionnel, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, 5 rue du Morvan 54500 Vandoeuvre-Lès-Nancy

Tél : 03 83 15 53 39

Mail : [e.camenzind@chu-nancy.fr](mailto:e.camenzind@chu-nancy.fr)

## Liste des abréviations

ARC	Attaché de Recherche Clinique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CPP	Comité de Protection des Personnes
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
ICH	International Conference on Harmonization (Conférence internationale pour l'harmonisation)
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
TEC	Technicien d'Etude Clinique
ACR	Arrêt Cardio-Respiratoire
DRS	Dementia Rating Scale
EQ-5D	Echelle Européenne des cinq Dimensions
RCP	Réanimation Cardio-Pulmonaire
MCE	Massage Cardiaque Externe
DSA	Défibrillateur Semi Automatisé
CEE	Choc Cardiaque Externe
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
RACS	Retour Activité Cardio-circulatoire Spontanée
ECMO-VA	Extra Corporeal Oxygenation Membrane Véno-Arterial
ECG	Electro-Cardio-Gramme
ETT	Echographie Trans-Thoracique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral



LF	Low Flow
NF	No Flow
CIVD	Coagulation Intra Vasculaire Disséminée
VVC	Voie Veineuse Centrale
ITV	Intégral Temps Vitesse
TCA	Temps de Céphaline Activée
HDI	Hémodynamique Interventionnel
TDM	Tomodensitométrie
SMUR	Structure Mobile d'Urgence et de Réanimation
CPC	Cérébral Performance Categories
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe
TP	Temps de Prothrombine
BIS	Index Bispectral
IOT	Intubation oro-trachéale
PMO	Prélèvement Multi Organes
EtCO2	Capnographie
PAVM	Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique
TIH	Thrombopénie Induite par l'Héparine

# SOMMAIRE

1. RESUME DE LA RECHERCHE .....	75
2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE.....	81
2.1 Etat actuel des connaissances : Arret cardiaque refractaire extrahospitalier et ecmo VA .....	81
2.1.1 arrêt cardiaque .....	81
2.1.2 ECMO-VA : LES PRINCIPES.....	82
2.1.3 Place de l'ECMO-VA dans l'ACR réfractaire : un changement de paradigme....	83
2.2 Hypothèse de la recherche .....	86
2.3 Nature des soins courants évalués dans la recherche.....	86
2.4 Justification des choix méthodologiques .....	86
3. OBJECTIFS ET CRITÈRES DE JUGEMENT .....	87
3.1 Objectif et critère d'évaluation principal .....	87
3.1.1 Objectif principal.....	87
3.1.2 Critere d'evaluation principal.....	87
3.2 Objectifs et criteres d'evaluation secondaires.....	87
3.2.1 Objectif(s) secondaire(s) .....	87
3.2.2. Critere(s) d'evaluation secondaire(s) .....	88
4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE .....	91
4.1 Méthodologie générale de la recherche .....	91
4.2 Schéma de l'étude .....	92
5. POPULATION ETUDIEE .....	93
5.1 Modalités de recrutement.....	93

5.2 Critères d'inclusion .....	93
5.3 Critères de non inclusion.....	94
6. NATURE DES SOINS COURANTS ÉVALUÉS DANS LA RECHERCHE.....	94
6.1 Acte(s) à l'étude : description du protocole CARE ECMO.....	94
7. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	98
7.1 Calendrier de la recherche.....	98
8. SECURITE.....	100
9. DATA-MANAGEMENT ET STATISTIQUES.....	100
9.1 Recueil et traitement des données de l'étude .....	100
9.1.1 Recueil des données .....	100
9.1.2 Codage des données .....	101
9.1.3 Traitement des données .....	102
9.2 Statistiques .....	102
9.2.1 Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues .....	102
9.2.2 Justification statistique du nombre d'inclusions .....	103
9.2.3 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides .....	103
9.2.4 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale ...	104
9.2.5 Choix des personnes à inclure dans les analyses .....	104
9.2.6 Randomisation.....	104
10. DROITS D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE.....	104
10.1 Accès aux données .....	104
10.2 Données sources .....	104

10.3 Confidentialité des données .....	105
11. CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ .....	106
11.1 Monitoring de l'essai .....	106
11.2 Audit et inspection .....	107
12. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRE .....	107
12.1 Conformité aux textes de référence.....	107
12.2 Amendement au protocole .....	108
13. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNÉES RELATIVES À LA RECHERCHE .....	109
14. REGLES RELATIVES À LA PUBLICATION .....	110
14.1 Communications scientifiques .....	110
14.2 Communication des résultats aux patients .....	111
14.3 Cession des données.....	111
15. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	111
16. ANNEXES.....	116

## 1. RESUME DE LA RECHERCHE

<b>GESTIONNAIRE</b>	Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 NANCY Cedex
<b>PERSONNE QUI DIRIGE ET SURVEILLE LA RECHERCHE</b>	Professeur Bruno Levy Réanimation Médicale Brabois et Unité de Surveillance Continue CHU Nancy Brabois, 5 Rue Du Morvan 54500 Vandoeuvre les Nancy Tel 0383154469 b.levy@chu-nancy.fr
<b>TITRE</b>	Protocole Cardiac ARest Extra Corporeal Membrane Oxygenation (CARE ECMO)  Etude observationnelle, prospective, monocentrique, ouverte, d'évaluation de soins courants.
<b>VERSION DU PROTOCOLE</b>	N° 4 du 02/04/2016
<b>JUSTIFICATION / CONTEXTE</b>	<p>L'arrêt cardio-respiratoire extrahospitalier réanimé dont la durée se prolonge au delà de 30 minutes est considéré comme réfractaire. Le potentiel d'un retour à une activité cardiaque stable est dans ce contexte proche de 0. L'assistance cardiaque par « Extra-corporeal Membrane Oxygenation » véno-artérielle (ECMO-VA) est une alternative thérapeutique dans l'attente d'une récupération cardiaque dont les travaux rapportent une survie entre 4 à 27% selon les séries.</p> <p>L'apport de l'ECMO-VA sur le pronostic dans cette indication dépend entre autres des délais de mise en place du dispositif. La durée du massage cardiaque, chez des patients massés d'emblée apparaît comme un facteur essentiel sur la survie sans séquelle chez ces malades.</p> <p>La mise en place d'une filière de soins spécifique multidisciplinaire (pompiers, réanimateur, chirurgien cardiaque, urgentiste, cardiologue) pour la prise en charge des patients en arrêt cardio-circulatoire réfractaire nécessitant une ECMO-VA pourrait avoir un impact majeur sur la survie en raccourcissant les délais.</p>
<b>OBJECTIFS</b>	<p><u>Objectif principal :</u> Evaluer la survie sans séquelles neurologiques (échelle DRS 0 à 6) à 1 an des patients en arrêt cardio-respiratoire extrahospitalier réfractaire et bénéficiant d'une procédure de prise en charge filiarisée d'accès à l'ECMO-VA.</p>

	<p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <p>1/ Evaluer la survie globale à 3 mois et 1 an.</p> <p>2/ Evaluer la qualité vie à 3 mois et 1 an chez les patients survivants.</p> <p>3/ Décrire les caractéristiques de prise en charge pré-canulation des patients en ACR réfractaire.</p> <p>4/ Décrire les caractéristiques de prise en charge post-canulation sur les 3 premiers jours.</p> <p>5/ Décrire les conséquence clinico-biologiques de la procédure jusqu'à sortie de réanimation ou décès.</p> <p>6/ Rechercher des associations éventuelles entre les critères cliniques, biologiques et de prise en charge pré et post-canulation et la survie avec ou sans séquelles neurologiques à 3 mois et 1 an.</p>
	<p>Etude observationnelle, prospective, monocentrique, ouverte, d'évaluation de soins courants</p>
<b>CRITÈRES D'INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Arrêt cardio-circulatoire</li> <li>-Extra hospitalier</li> <li>-Devant témoin</li> <li>-Massé d'emblée (No Flow = 0 minutes)</li> <li>-survenant dans une zone géographique pré-spécifiée</li> <li>-réfractaire : absence de Retour Activité Cardio-circulatoire Spontanée (RACS) après 10 minutes de réanimation cardio pulmonaire médicalisé en normothermie.</li> <li>-patients âgés de moins de 60 ans</li> <li>-absence de lourdes comorbidités apparentes</li> </ul>
<b>CRITÈRES DE NON INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-période initiale de prise en charge sans massage cardiaque</li> <li>-patient âgé de plus de 60 ans</li> <li>-comorbidités apparentes</li> <li>-patient géographiquement éloigné des zones prédéfinies</li> <li>-patient mineur</li> <li>-femme enceinte</li> <li>-patient sous tutelle ou curatelle</li> <li>-patient non affilié à la sécurité sociale</li> </ul>
<b>NATURE DES SOINS COURANTS EVALUES DANS LA RECHERCHE</b>	<p>Nous évaluons dans ce travail l'implantation de la procédure de prise en charge rapide des arrêts cardio-circulatoires réfractaires. L'originalité de cette procédure est de :</p> <p>1) raccourcir les délais entre la survenue de l'arrêt cardio-circulatoire et l'implantation de l'ECMO-VA.</p> <p>Dans cette procédure, la prise en charge du patient débute sur le lieu de l'ACR et se poursuit dans l'unité mobile hospitalière dès la 10<sup>ème</sup> minute de RCP jusqu'à la salle d'implantation de l'assistance circulatoire. Ce raccourcissement du délai sur place permet de diminuer la période entre le début de la réanimation et l'implantation de l'assistance circulatoire.</p> <p>2) Disposer dans une même unité de lieu la présence des réanimateurs, chirurgiens cardiaques et cardiologues pour réaliser l'implantation de l'ECMO-VA et la revascularisation coronaire si besoin.</p>

Critère d'évaluation principal :

-nombre de survivants sans séquelles neurologiques (DRS de 0 à 6) à 1 an.

Critères d'évaluation secondaires :

1/ Nombre de survivants avec ou sans séquelles neurologiques (DRS de 0 à 29) à 3 mois à 1 an.

2/ Echelle de qualité de vie européenne EQ-5D à 3 mois à 1 an.

3/ Remise d'un questionnaire à l'équipe du SAMU permettant de préciser les éléments importants de la prise en charge pré-hospitalière, à savoir :

-Heure de l'ACR

-Lieu de l'ACR, distance par rapport au centre de référence

-Qualité du témoin : nombre, formation aux premiers secours, sexe

-Antécédents du patient

-Heure de l'arrivée des pompiers

-Utilisation d'un DSA : délivrance de CEE.

-Heure arrivée du SAMU

-Rythme cardiaque initial

-Délivrance de CEE, nombre.

-Dose cumulée d'adrénaline

-RACS per RCP spécialisée

-Statut pupillaire

-EtCO<sub>2</sub> per procédure

-Signes de vie neurologiques per procédure (mouvement tête, mouvement des 4 membres, toux, ventilation spontanée, ouverture spontanée des yeux)

-Heure d'appel du centre de référence

-Heure de mise sur la planche à masser et complications éventuelles

-Heure de départ du lieu de l'ACR

-Heure de l'arrivée en salle d'hémodynamique interventionnelle (HDI)

A l'arrivée en HDI relever : EtCO<sub>2</sub>, état pupillaire, rythme cardiaque, saturation en oxygène, état cutané (cyanose, marbrure)

Préciser l'hématose, la lactatémie, l'hémoglobine, le degré d'atteinte rénale et hépatique, de troubles de l'hémostase sanguine ainsi que de troubles hydro-électrolytiques en réalisant un prélèvement sanguin sur la canule artérielle fémorale avant mise en route de l'ECMO-VA.

Noter l'heure de la canulation en ECMO-VA

4/ Relever les différents éléments de la prise en charge post canulation, à savoir :

-Débit initial de l'ECMO-VA, puis à H6 H12 J1 J2 J3

-Résultats de la coronarographie réalisée dans les suites immédiates.

	<p>-Heure de la revascularisation myocardique</p> <p>-En cas de normalité de la coronarographie, relever les anomalies scanographiques pouvant expliquer l'ACR (hématome cérébral ? AVC ? hémorragie méningée ? embolie pulmonaire ? dissection aortique ?)</p> <p>-L'heure d'arrivée en réanimation</p> <p>-La valeur de BIS ainsi que le statut pupillaire à l'arrivée en réanimation puis à H6 H12 J1 J2 J3 en précisant le degré de sédation éventuelle</p> <p>-L'hématose, la lactatémie, l'hémoglobine, le degré d'atteinte rénale et hépatique, de troubles de l'hémostase sanguine ainsi que de troubles hydro-électrolytiques par un prélèvement sanguin à l'arrivée en réanimation ainsi qu'à J1 J2 J3, et à H6 et H12 pour l'hématose et la lactatémie.</p> <p>-Les anomalies de la fonction cardiaque retrouvées à l'échographie cardiaque de référence par mesure de l'ITV sous aortique et de l'onde S' tricuspidiennne à l'entrée du patient en réanimation puis à H6 H12 J1 J2 J3.</p> <p>-L'heure de début de l'hypothermie, la température la plus basse, la plus haute, la température à H+6, l'heure du début et de fin du réchauffement.</p> <p><u>5/ Relever les différentes conséquences du post arrêt cardiaque et de la procédure, notamment :</u></p> <p>-Le degré d'importance du syndrome d'ischémie-reperfusion en relevant la quantité de remplissage vasculaire ainsi que les doses cumulées de noradrénaline à J1 J2 J3.</p> <p>-Le nombre de défaillance d'organes associés en dehors de l'atteinte cérébro-cardiaque :</p> <p>→insuffisance rénale aiguë dialysée ou non</p> <p>→insuffisance hépatique</p> <p>→trouble de la coagulation (CIVD)</p> <p>→défaillance respiratoire avec présence d'un SDRA.</p> <p>-Les complications au décours du séjour en réanimation, notamment d'ordre</p> <p><b>-nosocomiales</b> :(PAVM? Bactériémie? Infection du site de canulation) ainsi que le management d'antibiothérapie en découlant et l'éventuel reprise chirurgicale du site de canulation.</p> <p><b>-hémorragiques</b> (localisation du saignement?(digestif, cérébral, thoracique, urinaire) ou de trouble de l'hémostase sanguine ainsi que le management transfusionnel en découlant.</p> <p><b>-de bas débit</b> (ischémie mésentérique ou AVC ischémique).</p> <p><b>-immuno-allergiques</b> (TIH).</p>
--	---



	<p><u>6/ Rechercher des associations avec une survie à 3 mois et 1 an pour les critères suivants</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Low Flow</li> <li>-qualité du témoin</li> <li>-rythme initial</li> <li>-EtCO<sub>2</sub> à l'arrivée du patient</li> <li>-lactate à H0 H6 H12 J1</li> <li>-hématose à H0 H6 H12 J1</li> <li>-hémostase sanguine à H0 H6 H12 J1</li> <li>-statut pupillaire à H0 H6 H12 J1</li> <li>-délais de revascularisation myocardique</li> <li>-BIS à l'arrivée en réanimation puis H6 H12 J1</li> <li>-quantité de remplissage vasculaire des les 24 premières heures</li> <li>-dose cumulée de noradrénaline des les 24 premières heures.</li> </ul>
<b>NOMBRE DE SUJETS</b>	100 sujets.
<b>NOMBRE DE CENTRES</b>	CHU NANCY, Réanimation Médicale de Brabois.
<b>DURÉE DE LA RECHERCHE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée de la période d'inclusion : septembre 2016 septembre 2021</li> <li>- Durée de participation par patient : 1 an</li> <li>- Durée totale de la recherche : 6 ans</li> </ul>
<b>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES</b>	<p><u>Critère de jugement principal :</u> La proportion de décès sans séquelles neurologiques et son intervalle de confiance seront calculés.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1/ Les proportions d'événements et leur intervalle de confiance seront calculés.</li> <li>2/ La moyenne de score de qualité de vie et son intervalle de confiance seront calculés.</li> <li>3/4/5/ Des statistiques purement descriptives seront utilisées, sans tests visant à une inférence causale.</li> <li>6/ Les variables cliniques, biologiques, de prise en charge pré- et post-canulation seront comparés dans les deux groupes (avec et sans évènement, i.e. survie avec ou sans séquelles neurologiques / survie sans séquelles neurologiques, à 3 ou 12 mois). Un test t ou un test de Mann Whitney (en cas de distribution non normale) sera utilisés pour les variables continues. Un test du Chi<sup>2</sup> ou de Fischer sera utilisé pour les variables catégorielles.</li> </ol> <p>Des modèles de régression logistique seront ensuite construits, incluant comme variables candidates celles associées à l'évènement d'intérêt avec une p value&lt;0.20 lors de l'analyse univariable. Une procédure de sélection descendante sera ensuite effectuée pour identifier les variables les plus associées à l'évènement d'intérêt.</p>
<b>RETOMBÉES ATTENDUES</b>	<p>Auparavant, l'ACR extrahospitalier réfractaire était synonyme de décès pratiquement inéluctable.</p> <p>L'ECMO-VA ouvre aujourd'hui d'autres horizons.</p> <p>Néanmoins, sa mise en œuvre est encore à débattre, notamment quant à la population éligible et aux délais de prise en charge.</p>

	<p>Raccourcir ces délais, en reconnaissant l'ACR comme réfractaire dès 10 minutes, ou encore travailler en multidisciplinarité au sein de centres de compétence semblent être des pistes encourageantes.</p> <p>Notre étude cherche donc à valider ce changement de paradigme.</p> <p>En effet, la procédure CARE ECMO, en organisant une filière de prise en charge rapide des ACR extrahospitalier réfractaires permettrait d'atteindre une survie de 30% sans séquelles neurologiques (échelle DRS 0 à 6) à long terme chez ces patients autrefois condamnés à une mort certaine.</p> <p>Ce protocole concourrait également à l'identification de facteurs clinico-biologiques associés à la survie. Ces associations serviraient alors à sélectionner encore plus soigneusement les populations éligibles à cette technique.</p> <p>Enfin, elle permettrait d'évaluer la rigueur et les difficultés de réalisation de cette prise en charge transdisciplinaire, validant ou non, son utilisation en routine dans les années futures.</p>
--	--

## 2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

### **2.1 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES : ARRET CARDIAQUE REFRACTAIRE EXTRAHOSPITALIER ET ECMO VA**

#### *2.1.1 arrêt cardiaque*

L'arrêt cardio-respiratoire (ACR) extrahospitalier demeure un problème de santé publique majeur concernant environ 300 000 personnes par an en Europe de l'ouest [1]. Son pronostic est sombre avec une survie aux alentours de 5%. [1]. Les causes de décès sont :

- 1) Une défaillance multi-viscérale secondaire au syndrome post ressuscitation.
- 2) L'absence de récupération d'une activité cardio-circulatoire spontanée (RACS) durant la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) spécialisée.
- 3) Un état de mort encéphalique par anoxie cérébrale prolongée.

Parmi les survivants, moins de 10 % sortent de l'hôpital sans séquelles neurologiques majeures, équivalent à un score de Cerebral Performance Categories (CPC) de 1 ou 2 [2, 3].

L'ACR correspond à une absence d'activité mécanique du myocarde. Electriquement, cette inefficacité peut résulter de deux situations et relever 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 lequel la défibrillation est inefficace. [1][5EP]

La durée d'ACR pré-réanimation est usuellement appelée par l'anglicisme « *no-flow* ». Le « *low-flow* » correspond à la durée de bas débit cardiaque qui résulte de la RCP.

Les causes de l'ACR sont dominées pour les deux tiers par l'occlusion coronarienne [4].

### *L'arrêt cardiaque réfractaire*

Le caractère réfractaire de l'arrêt cardio-circulatoire est actuellement défini par l'absence de RACS après 30 minutes de réanimation cardio-pulmonaire (RCP) médicalisée en normothermie [5].

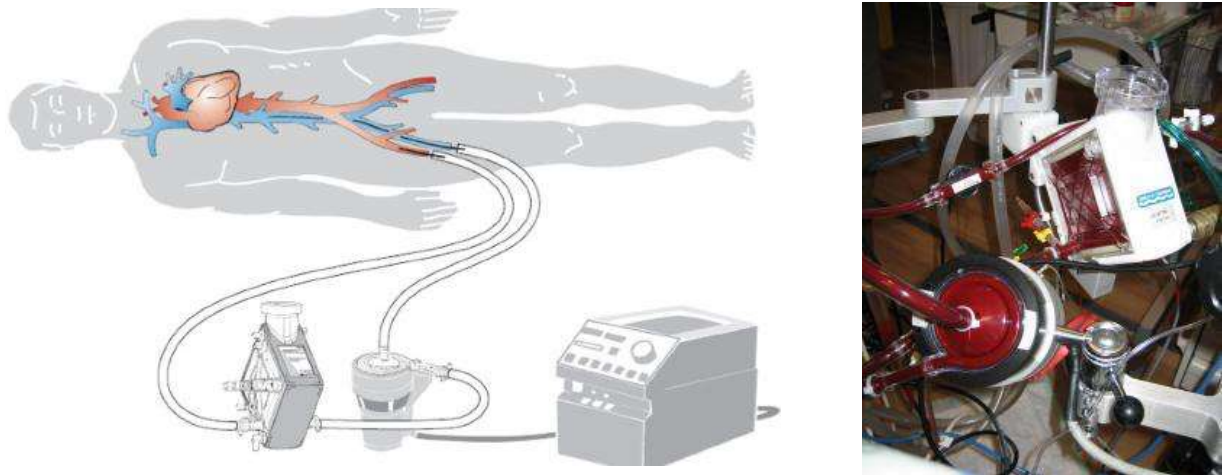
Le principal facteur impactant le RACS est sa durée : sa probabilité de survenue diminue fortement dès 10 minutes puis exponentiellement après 30 minutes de RCP. [6-8]. Le pronostic neurologique est lui aussi directement corrélé à la durée de RACS, tout comme la survie immédiate. [9-13].

Passées 30 minutes d'absence de RACS et probablement plus précocement encore, la RCP standardisée montre ses limites, compte tenu notamment des conséquences neurologiques [12].

L'ECMO-VA (Extra Corporeal Membrane Oxygenation Veno-Arterial) trouverait ainsi sa place en tant qu'option thérapeutique dans cette indication.

### *2.1.2 ECMO-VA : LES PRINCIPES.*

L'ECMO-VA 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.



*Figure 2 : Circuit d'ECMO VA*

*Le sang veineux est drainé grâce à une pompe dans un oxygénateur puis réinjecté au niveau artériel*

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-VA 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).

### *2.1.3 Place de l'ECMO-VA dans l'ACR réfractaire : un changement de paradigme.*

L'ECMO-VA aurait donc un rôle dans l'ACR réfractaire. En effet, elle permet :

- le retour d'un RACS dans les minutes suivant la mise en route de la pompe, possiblement en rétablissant une meilleure perfusion.
- une reperfusion efficace des organes avec entre autre une récupération à 100% d'un flux sanguin cérébral contre à peine 25 à 30% en cas de massage cardiaque externe[14].

L'optimisation circulatoire obtenue permet alors le traitement rapide de la lésion causale, le plus fréquemment une occlusion coronarienne [4], et dans le meilleur des cas une récupération myocardique secondaire.

Utilisée à ses débuts dans l'arrêt cardiaque entre 1966[15] et 1976[16], l'ECMO-VA a montré des résultats encourageants dans le contexte d'arrêt cardio-circulatoire réfractaire intra-hospitalier avec une survie située aux alentours de 30% [7,17-19]. L'évolution, l'amélioration des techniques ainsi que la miniaturisation des machines [18, 20] a permis secondairement son développement dans l'arrêt cardio-circulatoire réfractaire extrahospitalier.

Les résultats de la littérature dans ce contexte sont plus mitigés, avec des survies variant entre 27% dans une méta-analyse japonaise [14] et 4% dans une série française récente [21].

Afin d'améliorer le pronostic, le seul moyen est de raccourcir les délais de canulation. En témoigne une série rétrospective japonaise objectivant un délai de 40 minutes pour les survivants à 30 jours, contre 54 minutes pour les patients décédés [22]. Une autre série rétrospective allemande montre comme seul facteur indépendant de survie à 30 jours un délai de canulation inférieur ou égal à 30 minutes [17].

Sur le modèle français de SMUR pré-hospitalier, la prise en charge de ces patients nécessite une parfaite coordination des différents acteurs (pompiers, urgentistes, chirurgiens cardiaques, cardiologues et réanimateurs). Seuls les centres de compétences sont habilités à prendre en charge de tels patients avec l'objectif d'être des centres experts. [19, 23]. L'objectif est d'atteindre des délais de canulation de 60 minutes.

Ainsi peut-on espérer obtenir une survie d'environ 30 %. [24]. Cette prise en charge multidisciplinaire passe par la validation d'un protocole de soins [6, 25]. La première étape de cette procédure se traduit par la sélection des patients éligibles [8, 20, 26].

Dans notre étude, il s'agit :

-d'un No Flow estimé à 0 minutes [25], nécessitant une meilleure reconnaissance de l'arrêt cardiaque par le grand public.

-d'estimer le plus précisément possible le No Flow caché

-d'un Low Flow efficace passant par une amélioration et un apprentissage de la technique du massage cardiaque par les non spécialistes [23, 25, 26].

Les délais de prise en charge conditionnent donc directement la survie. Certains sont certes estimables mais non compressibles (trajet, canulation) et doivent être pris en compte dans l'estimation globale. D'autres, comme le délai habituel de 30 minutes définissant l'arrêt cardiaque réfractaire, sont actuellement discutés.

En effet, la littérature récente tend à prouver que la probabilité de RACS est très faible dès 10 minutes de massage cardiaque externe [6-8, 18, 26]. Ceci ouvre la porte à un changement de paradigme : probablement faut-il utiliser ce délai de 10 minutes pour parler d'ACR réfractaire [6, 12, 17, 18], voire 5 minutes comme dans la première étude tchèque contrôlée randomisée sur le sujet en cours de réalisation [27].

Afin de valider ce changement de pratique, nous avons mis en place une procédure multidisciplinaire de prise en charge de l'ACR réfractaire extra hospitalier.

Les objectifs sont :

- 1) Une reconnaissance précoce du caractère réfractaire de l'ACR
- 2) La mise en place rapide d'une assistance cardio-circulatoire totale par ECMO-VA.
- 3) Une coronarographie dans le même temps.

L'objectif principal étant d'évaluer la survie au décours de cette procédure multidisciplinaire de prise en charge rapide (CARE ECMO) des arrêts cardio-respiratoires réfractaires extrahospitaliers au sein de l'agglomération nancéienne.

## **2.2 HYPOTHÈSE DE LA RECHERCHE**

La mise en place d'un protocole multidisciplinaire (réanimateurs, chirurgiens cardiaques, cardiologues, urgentistes) de prise en charge rapide des ACR réfractaires extrahospitaliers permettrait un allongement de la survie au long terme grâce à une compression des délais de mise en place de l'assistance cardio-circulatoire

## **2.3 NATURE DES SOINS COURANTS ÉVALUÉS DANS LA RECHERCHE**

Nous évaluons dans ce protocole de recherche les conséquences de la familiarisation de la prise en charge spécifique de l'ACR réfractaire par le biais d'une procédure impliquant l'ensemble des acteurs et qui permet :

- 1) d'identifier précocement l'ACR réfractaire
- 2) d'optimiser la prise en charge pré-canulation et de comprimer les délais pré-canulation en ECMO-VA
- 3) un accès dans une même unité de lieu et de temps à la canulation en ECMO-VA et la revascularisation coronarienne

## **2.4 JUSTIFICATION DES CHOIX MÉTHODOLOGIQUES**

La procédure CARE ECMO est le fruit d'un travail étalé sur plusieurs années, déjà en vigueur depuis 1 an et qui est actuellement en cours au sein du CHRU de Nancy au bénéfice des patients de la ville de Nancy et de sa proche agglomération. Il s'agit d'une



procédure multimodale qui comporte d'une part un volet organisationnel permettant l'articulation entre les sapeurs-pompiers, le SAMU, le SMUR, les réanimateurs, les chirurgiens cardiaques et les coronarographistes, et d'autre part un volet médical définissant une prise en charge standardisée du patient jusqu'à la canulation en ECMO-VA et la coronarographie éventuelle. Compte tenu du faible nombre d'arrêts cardio-respiratoires réfractaires par an (10 à 20) il n'existe pas d'autre choix méthodologique que d'évaluer de façon prospective l'impact de cet procédure sur la survie.

### **3. OBJECTIFS ET CRITÈRES DE JUGEMENT**

#### **3.1 OBJECTIF ET CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL**

##### *3.1.1 Objectif principal*

Evaluer la survie sans séquelles neurologiques (échelle DRS 0 à 6) à 1 an des patients en arrêt cardio-respiratoire extrahospitaliers réfractaires et bénéficiant d'une procédure de prise en charge filiarisée d'accès à l'ECMO-VA.

##### *3.1.2 Critere d'evaluation principal*

Nombre de survivants sans séquelles neurologiques (échelle DRS de 0 à 6) à 1 an.

#### **3.2 OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES**

##### *3.2.1 Objectif(s) secondaire(s)*

1/ Evaluer la survie globale à 3 mois et 1 an

2/ Evaluer la qualité de vie à 3 mois et 1 an chez les patients survivants

3/ Décrire les caractéristiques de prise en charge pré-canulation des patients en ACR réfractaire.

4/ Décrire les caractéristiques de prise en charge post-canulation sur les 3 premiers jours.

5/ Décrire les conséquences clinico-biologiques de la procédure jusqu'à sortie de réanimation ou décès.

6/ Rechercher des associations éventuelles entre les critères cliniques, biologiques et de prise en charge pré et post-canulation et la survie avec ou sans séquelles neurologiques à 3 mois et 1 an.

### 3.2.2. Critère(s) d'évaluation secondaire(s)

1/ Nombre de survivants avec ou sans séquelles (échelle DRS de 0 à 29) à 3 mois à 1 an.

2/ Echelle de qualité de vie européenne EQ-5D à 3 mois à 1 an.

3/ Remise d'un questionnaire à l'équipe du SAMU permettant de préciser les éléments importants de la prise en charge pré-hospitalière, à savoir :

-Heure de l'ACR

-Lieu de l'ACR, distance par rapport au centre de référence

-Qualité du témoin : nombre, formation aux premiers secours, sexe

-Antécédents du patient

-Heure de l'arrivée des pompiers

-Utilisation d'un DSA : délivrance de CEE.

-Heure arrivée du SAMU

-Rythme cardiaque initial

-Délivrance de CEE, nombre.

-Dose cumulée d'adrénaline

-RACS per RCP spécialisée

-Statut pupillaire

-EtCO<sub>2</sub> per procédure

-Signes de vie neurologiques per procédure (mouvement tête, mouvement des 4 membres, toux, ventilation spontanée, ouverture spontanée des yeux)

-Heure d'appel du centre de référence

-Heure de mise sur la planche à masser et complications éventuelles

-Heure de départ du lieu de l'ACR

-Heure de l'arrivée en salle d'hémodynamique interventionnelle (HDI)

A l'arrivée en HDI relever : EtCO<sub>2</sub>, état pupillaire, rythme cardiaque, saturation en oxygène, état cutané (cyanose, marbrure)

Préciser l'hématose, la lactatémie, l'hémoglobine, le degré d'atteinte rénale et hépatique, de troubles de l'hémostase sanguine ainsi que de troubles hydro-électrolytiques en réalisant un prélèvement sanguin sur la canule artérielle fémorale avant mise en route de l'ECMO VA.

Heure de la canulation en ECMO VA

4/ Relever les différents éléments de la prise en charge post canulation, à savoir :

-Débit initial de l'ECMO VA, puis H6 H12 J1 J2 J3

-Résultats de la coronarographie réalisée dans les suites immédiates.

-Heure de la revascularisation myocardique

-En cas de normalité de la coronarographie, relever les anomalies scannographiques pouvant expliquer l'ACR (hématome cérébral ? AVC ? hémorragie méningée ? embolie pulmonaire ? dissection aortique ?)

-Heure d'arrivée en réanimation

-La valeur de BIS ainsi que le statut pupillaire à l'arrivée en réanimation puis à H6 H12 J1 J2 J3 en précisant le degré de sédation éventuelle

-L'hématose, la lactatémie, l'hémoglobine, le degré d'atteinte rénale et hépatique, de troubles de l'hémostase sanguine ainsi que de troubles hydro-électrolytiques par un prélèvement sanguin à l'arrivée en réanimation ainsi qu'à J1 J2 J3, et à H6 et H12 pour l'hématose et la lactatémie.

-Les anomalies de la fonction cardiaque retrouvées à l'échographie cardiaque de référence par mesure de l'ITV sous aortique et de l'onde S tricuspидienne à l'entrée du patient puis à H6 H12 J1 J2 J3.

-L'heure de début de l'hypothermie, la température la plus basse, la plus haute, la température à H+6, l'heure du début et de fin du réchauffement.

5/ Relever les différentes conséquences du post arrêt cardiaque et de la procédure, notamment :

-Le degré d'importance du syndrome d'ischémie-reperfusion en relevant la quantité de remplissage vasculaire ainsi que les doses cumulées de noradrénaline à J1.

-Le nombre de défaillances d'organes associées en dehors de l'atteinte cérébro-cardiaque :

→insuffisance rénale aiguë dialysée ou non

→insuffisance hépatique

→trouble de la coagulation (CIVD)

→défaillance respiratoire avec présence d'un SDRA.

-Les complications au décours du séjour en réanimation, notamment d'ordre :

-**nosocomiales** :(PAVM? bactériémie? infection du site de canulation) ainsi que le management d'antibiothérapie en découlant et l'éventuel reprise chirurgicale du site de canulation.

-hémorragiques(localisation du saignement ? ( digestif, cérébral, thoracique, urinaire) ou de trouble de l'hémostase sanguine ainsi que le management transfusionnel en découlant.

-de bas débit (ischémie mésentérique ou AVC ischémique).

-immuno-allergiques (TIH).

6/ Rechercher des associations avec une survie à 3 mois et 1 ans pour les critères suivants

-Low Flow

-qualité du témoin

-rythme initial

-EtCO<sub>2</sub> à l'arrivée du patient

-lactate à H0 H6 H12 J1

-hématose à H0 H6 H12 J1

-hémostase sanguine à H0 H6 H12 J1

-statut pupillaire à H0 H6 H12 J1

-délais de revascularisation myocardique

-BIS à l'arrivée en réanimation puis H6 H12 J1

-quantité de remplissage vasculaire des 24 premières heures

-dose cumulée de noradrénaline des 24 premières heures.

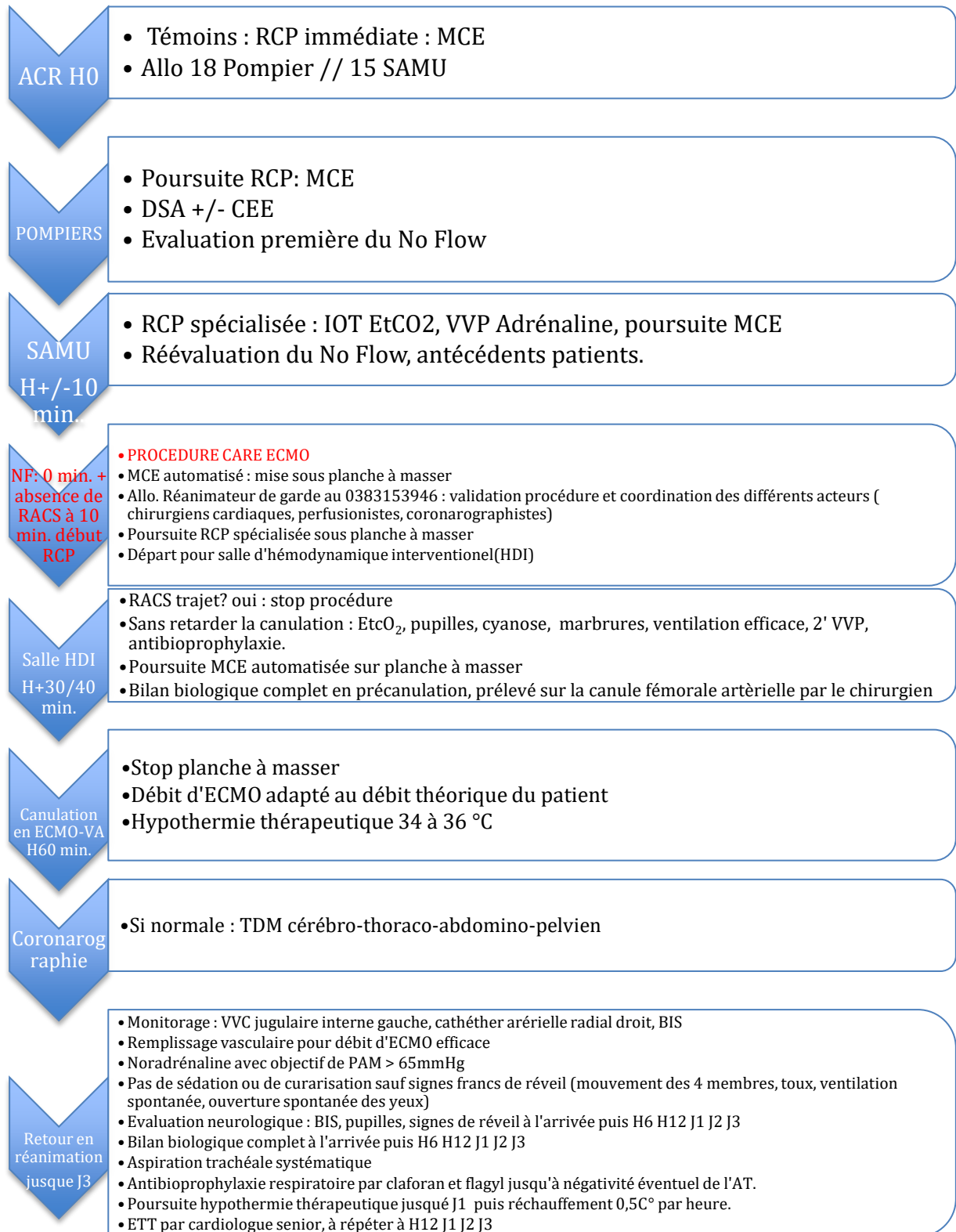
## **4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE**

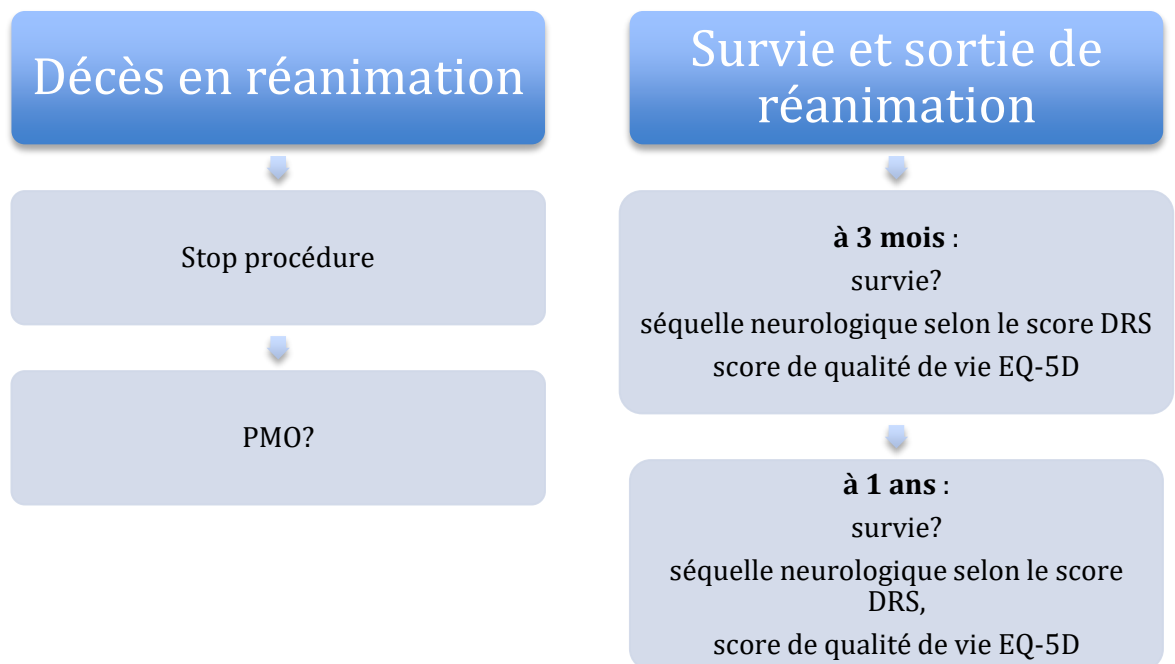
### ***4.1 MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE***

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

Etude observationnelle, prospective, mono-centrique, ouverte, d'évaluation de soins courants.

## 4.2 SCHÉMA DE L'ÉTUDE





## 5. POPULATION ETUDIEE

### 5.1 MODALITÉS DE RECRUTEMENT

-Modalité de recrutement : recrutement au sein du service de réanimation médicale du CHU de Nancy Brabois, en collaboration avec le SMUR 54, le service de cardiologie et le service de chirurgie cardiaque du CHU de Nancy Brabois.

-L'information ainsi que l'accord du patient seront recueillis auprès de sa personne de confiance, et au mieux transmis au patient à posteriori en cas de survie.

### 5.2 CRITÈRES D'INCLUSION

- Arrêt cardio-circulatoire
- Extra-hospitalier
- Devant témoin
- Massé d'emblée(No Flow = 0 minute)

- survenant dans une zone géographique pré-spécifié
- Réfractaire : absence de Retour Activité Cardio-circulatoire Spontanée après 10 minutes de RCP médicalisé en normothermie
- Patients âgés de moins de 60 ans
- absence de lourdes commorbidités apparentes

### **5.3 CRITÈRES DE NON INCLUSION**

- période initiale de prise en charge sans massage cardiaque
- Patient âgé de plus de 60 ans
- commorbidités apparentes
- patient géographiquement éloigné des zones prédéfinies
- patient mineur
- femme enceinte
- patient sous tutelle ou curatelle
- patient non affilié à la sécurité sociale

## **6. NATURE DES SOINS COURANTS ÉVALUÉS DANS LA RECHERCHE**

### **6.1 ACTE(S) À L'ÉTUDE : DESCRIPTION DU PROTOCOLE CARE ECMO.**

La procédure CARE ECMO commence dès l'arrivée des sapeurs-pompiers sur les lieux de l'ACR extra hospitalier. Ils sont les premiers à recueillir trois informations essentielles :

L'heure de l'arrêt cardiaque.

La présence de témoins.

Et surtout la réalisation ou non d'un massage cardiaque externe d'emblée par les témoins.



En dehors de cette enquête initiale, ils poursuivent ou débutent une RCP non médicalisée avec pose d'un DSA et CEE éventuels

A l'arrivée du SMUR, les informations relevées par les pompiers doivent être rapidement confirmées, il s'agit ici d'éviter le « no flow caché ». En parallèle de ce recueil indispensable, une RCP médicalisée est entreprise : poursuite du MCE, monitoring du rythme cardiaque et poursuite des CEE le cas échéant, IOT et ventilation sur le respirateur de transport, pose de VVP et injection d'adrénaline 1mg toutes les 3/5 minutes. Cette RCP ne doit pas, autant que possible, retarder la mise en route du protocole CARE ECMO.

Après s'être assuré d'un No Flow nul et en l'absence de RACS après 10 minutes de Low Flow, la procédure CARE ECMO doit être mise en place.

Le médecin du SMUR appelle alors le réanimateur de garde de la réanimation médicale de Brabois au 0383153946 afin de valider la mise en route de la procédure. Tout en poursuivant la RCP médicalisée, le patient est mis sur planche à masser afin de faciliter son transfert vers le CHU de Brabois.

Dans l'attente de l'arrivée du patient, le réanimateur médical de Brabois coordonne la prise en charge hospitalière autour des différents acteurs: appel du chirurgien cardiaque, du perfusionniste et du coronarographe.

Il est le premier à se rendre en salle d'hémodynamique interventionnelle (HDI) afin de préparer l'accueil du patient : planche à masser et batteries, respirateur de transport, préparation de l'antibioprophylaxie par Céfamandole 2g, scope de transport.

A l'arrivée du patient en salle d'hémodynamique interventionnelle de l'hôpital de Brabois, dans un délai souhaité entre 30 et 40 minutes post arrêt cardiaque, chacun des acteurs de l'ECMO TEAM est dévolu à une tâche bien précise :

→L'équipe de réanimation assure l'accueil du patient, toujours sous planche à masser : branchement au respirateur de transport FIO<sub>2</sub> 100 %, vérification de la qualité de la voie d'abord veineuse et pose éventuelle d'une seconde voie veineuse périphérique, antibioprophylaxie par céfamandole 2g IVL. L'EtCO<sub>2</sub>, le rythme cardiaque, le statut pupillaire, la présence ou non de cyanose ou de marbrure sont également relevés dès l'arrivée du patient.

→ L'équipe du SMUR renseigne auprès de l'équipe de réanimation un questionnaire précis sur les conditions de prise en charge pré-hospitalière.

→L'équipe de chirurgie cardiaque assure la canulation en ECMO-VA fémoro-fémorale sous planche à masser, qui ne doit être retardée sous aucun prétexte. Un bilan sanguin complet (gaz du sang ionogramme lactate, NFS, TP TCA, fibrinogène, ionogramme sanguin, urée et créatinine sanguin, ASAT ALAT, bilirubine totale et conjuguée, troponine et CPK) est prélevé par le chirurgien sur la canule artérielle fémorale avant le branchement à la pompe d'ECMO.

Une fois la canulation en ECMO-VA effective, dans un délai souhaité de 60 minutes post arrêt cardiaque, la planche à masser peut être arrêtée. Le débit initial de l'ECMO est corrélé au débit théorique du patient et une hypothermie thérapeutique balancée entre 34 et 36° est induite.

→L'équipe de cardiologie prend le relais en réalisant une coronarographie et éventuellement un geste de revascularisation myocardique.

En parallèle, l'équipe de réanimation assure la surveillance et la prise en charge notamment hémodynamique du patient : remplissage vasculaire par cristalloïdes afin d'assurer un débit d'ECMO équivalent au débit théorique du patient, perfusion de

noradrénaline pour assurer une PAM > 65 mmHg, ventilation mécanique avec une FiO<sub>2</sub> adaptée au premier gaz du sang pour un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 150 mmHg.

Si la coronarographie est normale, un scanner cérébro-thoraco-abdomino-pelvien est réalisé dans les suites immédiates avant transfert en réanimation médicale de Brabois.

Dans le cas contraire, le patient est donc transféré directement en réanimation médicale.

A son arrivée en réanimation, le patient est rapidement équipé : pose de VVC jugulaire gauche et d'un cathéter artériel radial droit guidé sous échographie. Un second bilan biologique complet (Gaz du sang ionogramme lactate, NFS, TP TCA, fibrinogène, ionogramme sanguin, urée et créatinine sanguin, ASAT ALAT, bilirubine totale et conjuguée, troponine et CPK) est prélevé, puis également à J1 J2 J3 ; la gazométrie artérielle ionogramme lactate étant elle également répétée à H6 et à H12.

Le statut pupillaire est aussi évalué à l'entrée en réanimation, puis à H6 H12 J1 J2 J3. Un BIS permettra de monitorer la fonction cérébrale, avec un relevé de sa valeur à l'arrivée, puis à H6 H12 J1 J2 J3. Aucune sédation ou curarisation n'est débutée initialement, sauf en la faveur de signes francs de réveil (mouvements coordonnés des 4 membres, toux, reprise d'une ventilation spontanée, ouverture spontanée des yeux).

Une échographie trans-thoracique est réalisée à l'entrée du patient par un cardiologue sénior, puis répétée à J1 J2 et J3 afin d'évaluer les causes et les conséquences de l'ACR sur la fonction cardiaque.

Une antibiothérapie probabiliste par claforan(2g 3/jour) et flagyl(500mg 3/jour) est débutée après réalisation d'une aspiration trachéale. La négativité du prélèvement permettant l'arrêt des antibiotiques.

La réanimation hémodynamique débutée depuis la canulation est poursuivie, sans limite initialement quant au remplissage et aux doses de noradrénaline nécessaires aux objectifs

de PAM et de débit d'ECMO-VA. L'apparition d'un état de mort encéphalique ou l'installation d'un syndrome de défaillance multiviscérale sévère et réfractaire aux 12 premières heures de réanimation conduira à l'arrêt des thérapeutiques ou à une procédure de prélèvement multi-organes en accord avec la famille.

En cas d'évolution favorable et de survie à la sortie de réanimation, le patient sera recontacté à 3 mois, puis à 1 an afin d'évaluer :

→ d'éventuelles séquelles neurologiques : échelle DRS ( en annexe 1).

→ d'évaluer son degré d'autonomie grâce à l'échelle EQ-5D ( annexe 2).

## **7. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE**

### ***7.1 CALENDRIER DE LA RECHERCHE***

-DÉBUT DES INCLUSIONS : SEPTEMBRE 2016

-DURÉE DE LA PÉRIODE D'INCLUSION : CINQ ANS

-DURÉE DE PARTICIPATION DE CHAQUE PATIENT : AU MAXIMUM JUSQU'À 1 AN APRÈS L'INCLUSION

-DURÉE TOTALE DE LA RECHERCHE : 6 ANS.

	Inclusion J 0	Post Inclusion Immédiat J1 J2 J3	Visite 1 M 3	Visite 2 M 12
Information du patient à postériori si survie, à la personne de confiance si décès.		✓		
Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion	✓			
Interrogatoire des témoins : estimation précise du no flow et recueil des antécédents et des traitements médicamenteux	✓			
MCE automatisée type planche à masser	✓			
Examen clinique : statut pupillaire, cyanose, marbrures, signes de réveil.	✓	✓		
Examen biologique : gaz du sang lactate, TP TCA Fibrinogène, NFS, ionogramme sanguin, urée et créatinine sanguine, ASAT ALAT Bilirubine totale et conjuguée, Troponine, CPK	✓	✓		
ECMO-VA : débit pompe équivalent au débit théorique du patient	✓	✓		
Coronarographie	✓			
Scanner CTAP si coronarographie normale	✓			
Examen para-clinique en réanimation : ETT	✓	✓		
Monitoring : EtCO <sub>2</sub> , BIS, cathéter artérielle radial droit, VVC jugulaire gauche	✓	✓		
Evaluation séquelle neurologique échelle DRS			✓	✓
Evaluation qualité de vie, échelle DS-5Q			✓	✓

## **8. SECURITE**

Aucune procédure de gestion des événements indésirables n'est imposée par la recherche. Cependant, la déclaration des effets graves des médicaments ou des dispositifs médicaux est obligatoire pour tout médecin (ou autre professionnel de santé concerné), aussi bien dans le contexte de cette recherche qu'en dehors.

Ainsi :

- toute suspicion d'événement lié à un médicament doit être transmise au Centre régional de Pharmacovigilance via Granit
- toute suspicion d'effet lié à un dispositif médical doit être transmise à la matériovigilance par Granit également.

<http://granitprod.chu-nancy.fr/eProcess/actions/main?datasource=enovproprd>

## **9. DATA-MANAGEMENT ET STATISTIQUES**

### ***9.1 RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNÉES DE L'ÉTUDE***

#### *9.1.1 Recueil des données*

Un cahier d'observation (CRF) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le CRF et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Il doit comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques, et déceler les écarts majeurs au protocole. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des

initiales, de la date et éventuellement d'une justification par la personne qui dirige et surveille la recherche ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

La/les personne(s) responsable(s) du remplissage des CRF (investigateur, ARC...) devra /devront être définie(s) et est/sont identifiée(s) dans le tableau de délégations des responsabilités de chaque centre (conservé dans le classeur investigateur).

Le recueil de données s'effectuera à l'aide d'un cahier d'observation (CRF) papier (en annexe 3) dûment remplie en première intention par le médecin du SAMU pour ce qui concerne la partie pré-hospitalière du protocole, puis par le médecin de réanimation médicale pour la totalité de la prise en charge hospitalière jusqu'au suivi des survivants à 3 mois et 1 an.

#### *9.1.2 Codage des données*

En signant ce protocole, l'investigateur principal et l'ensemble des investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

Le codage du patient consistera en les deux premières lettres des noms et prénoms de chaque patient, suivi d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des patients.

Ce code sera la seule information qui figurera sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettra de rattacher à posteriori le CRF au patient.

Le responsable de la recherche est également tenu de coder les données patients sur tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (compte-rendus d'examens d'imagerie, de biologie, ...) qui seraient joints au CRF.

### *9.1.3 Traitement des données*

Les données seront saisies dans un premier temps par le médecin responsable du SAMU en ce qui concerne la partie pré-hospitalière du CRF, puis ce sont les différents médecins responsables de la réanimation médicale qui auront à charge de compléter la partie hospitalière du recueil au fur et à mesure de la prise en charge du patient.

Il s'agira d'une simple saisie sur support papier.

La validation des données se fera de manière personnelle.

L'ensemble des données seront sauvegardées au sein du bureau de recherche de la réanimation médicale de Brabois sous la responsabilité de l'investigateur principal.

### *9.2 Statistiques*

Le protocole prévoit l'inclusion de 100 patients sur une durée de 5 ans entre novembre 2016 et novembre 2017.

#### Nom et coordonnées du responsable de l'analyse :

Nicolas Girerd

Adresse : CIC-P-CHU de Nancy Brabois - Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux

Tél : 03 83 15 74 96

Mail : n.girerd@chu-nancy.fr

#### *9.2.1 Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues*

#### Critère de jugement principal :

La proportion de décès sans séquelles neurologiques et son intervalle de confiance seront calculés.



### Critères de jugement secondaires :

- 1/ Les proportions d'événements et leur intervalle de confiance seront calculés.
- 2/ La moyenne de score de qualité de vie et son intervalle de confiance seront calculés.
- 3/4/5/ Des statistiques purement descriptives seront utilisées, sans tests visant à une inférence causale.
- 6/ Les variables cliniques, biologiques, de prise en charge pré- et post-canulation seront comparées dans les deux groupes (avec et sans événement, i.e. survie avec ou sans séquelles neurologiques / survie sans séquelles neurologiques, à 3 ou 12 mois). Un test t ou un test de Mann Whitney (en cas de distribution non normale) sera utilisé pour les variables continues. Un test du Chi2 ou de Fischer sera utilisé pour les variables catégorielles.

Des modèles de régression logistique seront ensuite construits, incluant comme variables candidates celles associées à l'événement d'intérêt avec une p value < 0.20 lors de l'analyse univariable. Une procédure de sélection descendante sera ensuite effectuée pour identifier les variables les plus associées à l'évènement d'intérêt.

#### *9.2.2 Justification statistique du nombre d'inclusions*

***NON ADAPTÉ À UNE ÉTUDE LONGITUDINALE DANS CE CADRE. ENVIRON DIX ET VINGT MALADES SONT INCLUS CHAQUE ANNÉE SUR LES BASES DES QUATRE ANNÉES PRÉCÉDENTES. LA BASE EST DONC DESTINÉE A ÊTRE OUVERTE SUR UNE PÉRIODE S'ÉTENDANT DE CINQ À DIX ANS.***

#### *9.2.3 Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides*

S'agissant d'une étude prospective longitudinale de cohorte, il n'y a pas de remplacement des données manquantes

#### *9.2.4 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale*

Non adapté

#### *9.2.5 Choix des personnes à inclure dans les analyses*

Non adapté

#### *9.2.6 Randomisation*

Non adapté

## **10. DROITS D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE**

### **10.1 ACCÈS AUX DONNÉES**

Le gestionnaire est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

### *10.2 Données sources*

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source.

Le dossier médical informatisé DxCare de chaque patient fera office de document source principal. En effet, on y retrouve l'ensemble des données sources nécessaires pour

compléter la majeure partie hospitalière du CRF, entre autres les résultats biologiques ainsi que la description des examens cliniques itératifs .

La fiche SAMU, remplie en pré-hospitalier, fera également partie des documents sources associés, permettant ainsi de compléter la partie pré-hospitalière du cahier de recueil.

L'ensemble des feuilles de prescriptions quotidiennes et de relevé des constantes seront également considérés comme documents sources annexés.

Enfin, le compte rendu de la coronarographie, ainsi que la feuille de prescription de l'ECMO-VA seront aussi utilisés comme document source.

L'ensemble des données sources contenues dans ces différents documents sont consignés dans le cahier de recueil papier joint en annexe 3 et qui fera office de CRF.

### *10.3 Confidentialité des données*

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les personnes qui dirigent et surveillent la recherche, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au gestionnaire par les personnes qui dirigent et surveillent la recherche (ou tous autres intervenants spécialisés) seront codifiées. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Le codage du patient consistera en les deux premières lettres des noms et prénoms de chaque patient, suivi d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des patients.

Le gestionnaire s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a été informée sur l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

## **11.        CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ**

### ***11.1 MONITORING DE L'ESSAI***

Un attaché de recherche clinique mandaté par le gestionnaire visite de façon régulière chaque centre, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus :

- respect du protocole de la recherche, des procédures qui y sont définies et des textes réglementaires en vigueur,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents sources (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc,...),
- gestion des produits éventuels et des prélèvements.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

## **11.2 AUDIT ET INSPECTION**

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le gestionnaire et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du gestionnaire et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

## **12. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRE**

### **12.1 CONFORMITÉ AUX TEXTES DE RÉFÉRENCE**

Les techniques et les méthodes utilisées au cours de cette recherche étant habituellement réalisées, elle peut rentrer dans le cadre des **recherches visant à évaluer les soins courants** tels que définis par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 (article L1121-1, 2° alinéa et article R1121-3 du code de la santé publique).

Le gestionnaire et la (les) personne(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1<sup>er</sup> mai 1996) et la déclaration d'Helsinki et ses révisions.

La recherche sera conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, la (les) personne(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la recherche s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points.

Le responsable de la recherche s'engage à soumettre le projet d'étude à l'autorisation préalable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP). Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

Cette recherche est couverte par l'assurance en responsabilité civile du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy/Brabois.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à CIC-P Pierre Drouin dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004. Le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy/Brabois adressera une demande d'avis au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et une demande d'autorisation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

## **12.2 AMENDEMENT AU PROTOCOLE**

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait

l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au gestionnaire et au Centre de Méthodologie et de Gestion des données, le cas échéant, et, celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP.

Les modifications non substantielles, c'est-à-dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les professionnels de santé qui participent à la recherche et qui s'engagent à en respecter le contenu.

### **13. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNÉES RELATIVES À LA RECHERCHE**

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques **pour une durée de 15 ans suivant la fin de la Recherche :**

– Par les médecins :

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- Les cahiers d'observation
- Les dossiers sources des participants
- *La feuille du recueil de non opposition, si constitution d'une collection biologique*
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

Tous ces documents sont sous la responsabilité du médecin pendant la durée réglementaire d'archivage.

– Par le gestionnaire :

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- L'original des cahiers d'observation
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

Tous ces documents sont sous la responsabilité du gestionnaire pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du gestionnaire. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le gestionnaire sera consulté pour destruction et donnera son accord écrit. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

## **14. REGLES RELATIVES À LA PUBLICATION**

### **14.1 COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES**

L'analyse des données fournies par les centres est réalisée par le CIC-P Pierre Drouin. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au gestionnaire. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publication(s).

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de la personne qui dirige et surveille la recherche et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du gestionnaire, de tous les professionnels de santé ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche et des membres du (des) comité(s) constitué(s) pour la recherche. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).



## **14.2 COMMUNICATION DES RÉSULTATS AUX PATIENTS**

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les patients sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

## **14.3 CESSION DES DONNÉES**

Le recueil et la gestion des données sont assurés par CIC-P Pierre Drouin. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le gestionnaire de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

## **15. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew-witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2008;18:389-396.
- [2] Mahmoud A, Elgendy IY, Bavry A, et al. Use of targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2016 ;129 :522-527.
- [3] Fichet J, Daviaud F, Cariou A. Réanimation du syndrome post arrêt cardiaque. 52° Congrès National d'Anesthésie Réanimation Médecins. Conférence d'actualisation SFAR. 2010.
- [4] Bilal Iqbal M, Al-Hussaini A, Rosser G, et al. Predictors of survival and favorable functional outcomes after an out-of-hospital cardiac arrest in patients systematically brought to a dedicated heart attack center (from the Harefield Cardiac Arrest Study). *Am J Cardiol*. 2015;115:730-737 .

- [5] Recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire dans le traitement des arrêts cardiaques réfractaires. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009;28:182–186.
- [6] Fagnoul D, Silvio Taccone F, Belhaj A, et al. Extracorporeal life support associated with hypothermia and normoxemia in refractory cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:1519-1524.
- [7] Chen YS, Lin JW, Yu HY, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet*. 2008;372: 554–61.
- [8] Chen YS, Chao A, Yu YH, et al. Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation *journal of american college of cardiology*. *JACC*. 2003;41:197-203.
- [9] Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational study. *Resuscitation*. 2014;85 :762-768.
- [10] Stub D, Bernard S, Pellegrino V, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation*. 2015;86:88-94.
- [11] Hase M, Tsuchihashi K, Fujii N, et al. Early defibrillation and circulatory support can provide better long-term outcomes through favorable neurological recovery in patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin. *Circ J*. 2005;69:13027.

- [12] Siao FY, Chiu CC, Chiu CW, et al. Managing cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation in the emergency department: Conventional cardiopulmonary resuscitation versus extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2015;92 :70–76.
- [13] Maekawa K, Tanno K, Hase M, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin: a propensity-matched study and predictor analysis. *Crit Care Med*. 2013;41:1186-
- [14] Morimura N, Sakamoto T, Nagao K, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: A review of the Japanese literature. *Resuscitation*. 2011;82:10–14.
- [15] Kennedy JH. The Role of Assisted Circulation in Cardiac Resuscitation. *JAMA*. 1966;197:615-618.
- [16] Mattox KL and Beall AC. Resuscitation of the moribund patient using portable cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1976;22:436-442.
- [17] Leick J, Liebetau C, Szardien S, et al. Door-to-implantation time of extracorporeal life support systems predicts mortality in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:661–669.
- [18] Avalli L, Maggioni E, Formica F, et al. Favourable survival of in-hospital compared to out-of-hospital refractory cardiac arrest patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: An Italian tertiary care centre experience. *Resuscitation*. 2012;83: 579– 583.
- [19] Haneyaa A, Philippa A, Dieza C, et al. A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-postcardiotomy patients with cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83:1331– 1337.

- [20] Massetti M, Tasle M, Le Page O, et al. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg* 2005;79:178–84
- [21] Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, et al. Extracorporeal life support following out-of hospital refractory cardiac arrest. *Crit Care*. 2011;15:R29.
- [22] Kagawa E, Dote K, Masaya Kato, et al. should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiac arrest? rapid-response extracorporeal membrane oxygenation and intra-arrest percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;126:1605-1613.
- [23] Teschendorf P and Bernhard M. Editorial : A bridge to life: ECPR who, when, where and why ? *Resuscitation*. 2014;85:709-710.
- [24] Lazzeri C, Bernardo P, Sori A, et al. Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiac arrest: a clinical challenge. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:128-126.
- [25] Nichol G, Karmy-Jones R, Salernoc C, et al. Systematic review of percutaneous cardiopulmonary bypass for cardiac arrest or cardiogenic shock states. *Resuscitation*. 2006;70:381—394.
- [26] Chen YS, Yu YH, Huang SC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support can extend the duration of cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2008;36 :2529-2535.
- [27] Belohlavek J, Kucera K, Jarkovsky J, et al. Hyperinvasive approach to out of hospital cardiac arrest using mechanical chest compression device, prehospital intraarrest cooling, extracorporeal life support and early invasive assessment

compared to standard of care. A randomized parallel groups comparative study proposal. "Prague OHCA study". J Trans Med 2012 ;10:163.

# 16. ANNEXES

## Annexe 1 : échelle DRS

Patient Name: \_\_\_\_\_ Date of Rating: \_\_\_\_\_

Name of Person Completing Form: \_\_\_\_\_

### DISABILITY RATING SCALE:

#### A. EYE OPENING:

- (0) Spontaneous
- (1) To Speech
- (2) To Pain
- (3) None

**0-SPONTANEOUS:** eyes open with sleep/wake rhythms indicating active arousal mechanisms, does not assume awareness.

**1-TO SPEECH AND/OR SENSORY STIMULATION:** a response to any verbal approach, whether spoken or shouted, not necessarily the command to open the eyes. Also, response to touch, mild pressure.

**2-TO PAIN:** tested by a painful stimulus.

**3-NONE:** no eye opening even to painful stimulation.

#### B. COMMUNICATION ABILITY:

- (0) Oriented
- (1) Confused
- (2) Inappropriate
- (3) Incomprehensible
- (4) None

**0-ORIENTED:** implies awareness of self and the environment. Patient able to tell you a) who he is; b) where he is; c) why he is there; d) year; e) season; f) month; g) day; h) time of day.

**1-CONFUSED:** attention can be held and patient responds to questions but responses are delayed and/or indicate varying degrees of disorientation and confusion.

**2-INAPPROPRIATE:** intelligible articulation but speech is used only in an exclamatory or random way (such as shouting and swearing); no sustained communication exchange is possible.

**3-INCOMPREHENSIBLE:** moaning, groaning or sounds without recognizable words, no consistent communication signs.

**4-NONE:** no sounds or communications signs from patient.

#### C. MOTOR RESPONSE:

- (0) Obeying
- (1) Localizing
- (2) Withdrawing
- (3) Flexing
- (4) Extending
- (5) None

**0-OBEYING:** obeying command to move finger on best side. If no response or not suitable try another command such as "move lips," "blink eyes," etc. Do not include grasp or other reflex responses.

**1-LOCALIZING:** a painful stimulus at more than one site causes limb to move (even slightly) in an attempt to remove it. It is a deliberate motor act to move away from or remove the source of noxious stimulation. If there is doubt as to whether withdrawal or localization has occurred after 3 or 4 painful stimulations, rate as localization.

**2-WITHDRAWING:** any generalized movement away from a noxious stimulus that is more than a simple reflex response

**3-FLEXING:** painful stimulation results in either flexion at the elbow, rapid withdrawal with abduction of the shoulder or a slow withdrawal with adduction of the shoulder. If there is confusion between flexing and withdrawing, then use pinprick on hands.

**4-EXTENDING:** painful stimulation results in extension of the limb.

**5-NONE:** no response can be elicited. Usually associated with hypotonia. Exclude spinal transection as an explanation of lack of response; be satisfied that an adequate stimulus has been applied.

#### D. FEEDING (COGNITIVE ABILITY ONLY)

- (0.0) Complete
- (0.5) Btw. Compl/partial
- (1.0) Partial
- (1.5) Btw. partial / minimal
- (2.0) Minimal
- (2.5) Btw. min/none
- (3.0) None

Does the patient show awareness of how and when to perform this activity? Ignore motor disabilities that interfere with carrying out this function. (This is rated under Level of Functioning described below.)

**0-COMplete:** continuously shows awareness that he knows how to feed and can convey unambiguous information that he knows when this activity should occur.

**1-PARTIAL:** intermittently shows awareness that he knows how to feed and/or can intermittently convey reasonably clearly information that he knows when the activity should occur.

**2-MINIMAL:** shows questionable or infrequent awareness that he knows in a primitive way how to feed and/or shows infrequently by certain signs, sounds, or activities that he is vaguely aware when the activity should occur.

**3-NONE:** shows virtually no awareness at any time that he knows how to feed and cannot convey information by signs, sounds, or activity that he knows when the activity should occur.

#### E. TOILETING (COGNITIVE ABILITY ONLY)

- (0.0) Complete
- (0.5) Btw. Complete/partial
- (1.0) Partial
- (1.5) Btw. partial / minimal
- (2.0) Minimal
- (2.5) Btw. minimal / none
- (3.0) None

Does the patient show awareness of how and when to perform this activity? Ignore motor disabilities that interfere with carrying out this function. (This is rated under Level of Functioning described below.) Rate best response for toileting based on bowel and bladder behavior

**0-COMplete:** continuously shows awareness that he knows how to toilet and can convey unambiguous information that he knows when this activity should occur.

**1-PARTIAL:** intermittently shows awareness that he knows how to toilet and/or can intermittently convey reasonably clearly information that he knows when the activity should occur.

**2-MINIMAL:** shows questionable or infrequent awareness that he knows in a primitive way how to toilet and/or shows infrequently by certain signs, sounds, or activities that he is vaguely aware when the activity should occur.

**3-NONE:** shows virtually no awareness at any time that he knows how to toilet and cannot convey information by signs, sounds, or activity that he knows when the activity should occur.

Patient Name: \_\_\_\_\_ Date of Rating: \_\_\_\_\_

Name of Person Completing Form: \_\_\_\_\_

### **DISABILITY RATING SCALE:**

#### **A. EYE OPENING:**

- (0) Spontaneous
- (1) To Speech
- (2) To Pain
- (3) None

**0-SPONTANEOUS:** eyes open with sleep/wake rhythms indicating active arousal mechanisms, does not assume awareness.  
**1-TO SPEECH AND/OR SENSORY STIMULATION:** a response to any verbal approach, whether spoken or shouted, not necessarily the command to open the eyes. Also, response to touch, mild pressure.  
**2-TO PAIN:** tested by a painful stimulus.  
**3-NONE:** no eye opening even to painful stimulation.

#### **B. COMMUNICATION ABILITY:**

- (0) Oriented
- (1) Confused
- (2) Inappropriate
- (3) Incomprehensible
- (4) None

**0-ORIENTED:** implies awareness of self and the environment. Patient able to tell you a) who he is; b) where he is; c) why he is there; d) year; e) season; f) month; g) day; h) time of day.  
**1-CONFUSED:** attention can be held and patient responds to questions but responses are delayed and/or indicate varying degrees of disorientation and confusion.  
**2-INAPPROPRIATE:** intelligible articulation but speech is used only in an exclamatory or random way (such as shouting and swearing); no sustained communication exchange is possible.  
**3-INCOMPREHENSIBLE:** moaning, groaning or sounds without recognizable words, no consistent communication signs.  
**4-NONE:** no sounds or communications signs from patient.

#### **C. MOTOR RESPONSE:**

- (0) Obeying
- (1) Localizing
- (2) Withdrawing
- (3) Flexing
- (4) Extending
- (5) None

**0-OBEYING:** obeying command to move finger on best side. If no response or not suitable try another command such as "move lips," "blink eyes," etc. Do not include grasp or other reflex responses.  
**1-LOCALIZING:** a painful stimulus at more than one site causes limb to move (even slightly) in an attempt to remove it. It is a deliberate motor act to move away from or remove the source of noxious stimulation. If there is doubt as to whether withdrawal or localization has occurred after 3 or 4 painful stimulations, rate as localization.  
**2-WITHDRAWING:** any generalized movement away from a noxious stimulus that is more than a simple reflex response  
**3-FLEXING:** painful stimulation results in either flexion at the elbow, rapid withdrawal with abduction of the shoulder or a slow withdrawal with adduction of the shoulder. If there is confusion between flexing and withdrawing, then use pinprick on hands.  
**4-EXTENDING:** painful stimulation results in extension of the limb.  
**5-NONE:** no response can be elicited. Usually associated with hypotonia. Exclude spinal transection as an explanation of lack of response; be satisfied that an adequate stimulus has been applied.

#### **D. FEEDING (COGNITIVE ABILITY ONLY)**

- (0.0) Complete
- (0.5) Btw. Compl/partial
- (1.0) Partial
- (1.5) Btw. partial / minimal
- (2.0) Minimal
- (2.5) Btw. min/none
- (3.0) None

Does the patient show awareness of how and when to perform this activity? Ignore motor disabilities that interfere with carrying out this function. (This is rated under Level of Functioning described below.)  
**0-COMPLETE:** continuously shows awareness that he knows how to feed and can convey unambiguous information that he knows when this activity should occur.  
**1-PARTIAL:** intermittently shows awareness that he knows how to feed and/or can intermittently convey reasonably clearly information that he knows when the activity should occur.  
**2-MINIMAL:** shows questionable or infrequent awareness that he knows in a primitive way how to feed and/or shows infrequently by certain signs, sounds, or activities that he is vaguely aware when the activity should occur.  
**3-NONE:** shows virtually no awareness at any time that he knows how to feed and cannot convey information by signs, sounds, or activity that he knows when the activity should occur.

#### **E. TOILETING (COGNITIVE ABILITY ONLY)**

- (0.0) Complete
- (0.5) Btw. Complete/partial
- (1.0) Partial
- (1.5) Btw. partial / minimal
- (2.0) Minimal
- (2.5) Btw. minimal / none
- (3.0) None

Does the patient show awareness of how and when to perform this activity? Ignore motor disabilities that interfere with carrying out this function. (This is rated under Level of Functioning described below.) Rate best response for toileting based on bowel and bladder behavior  
**0-COMPLETE:** continuously shows awareness that he knows how to toilet and can convey unambiguous information that he knows when this activity should occur.  
**1-PARTIAL:** intermittently shows awareness that he knows how to toilet and/or can intermittently convey reasonably clearly information that he knows when the activity should occur.  
**2-MINIMAL:** shows questionable or infrequent awareness that he knows in a primitive way how to toilet and/or shows infrequently by certain signs, sounds, or activities that he is vaguely aware when the activity should occur.  
**3-NONE:** shows virtually no awareness at any time that he knows how to toilet and cannot convey information by signs, sounds, or activity that he knows when the activity should occur.

## Annexe 2 : Echelle EQ-5D

<p>Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY.</p> <p><b>MOBILITY</b></p> <p>I have no problems in walking about <input type="checkbox"/></p> <p>I have slight problems in walking about <input type="checkbox"/></p> <p>I have moderate problems in walking about <input type="checkbox"/></p> <p>I have severe problems in walking about <input type="checkbox"/></p> <p>I am unable to walk about <input type="checkbox"/></p> <p><b>SELF-CARE</b></p> <p>I have no problems washing or dressing myself <input type="checkbox"/></p> <p>I have slight problems washing or dressing myself <input type="checkbox"/></p> <p>I have moderate problems washing or dressing myself <input type="checkbox"/></p> <p>I have severe problems washing or dressing myself <input type="checkbox"/></p> <p>I am unable to wash or dress myself <input type="checkbox"/></p> <p><b>USUAL ACTIVITIES (e.g., work, study, housework, family or leisure activities)</b></p> <p>I have no problems doing my usual activities <input type="checkbox"/></p> <p>I have slight problems doing my usual activities <input type="checkbox"/></p> <p>I have moderate problems doing my usual activities <input type="checkbox"/></p> <p>I have severe problems doing my usual activities <input type="checkbox"/></p> <p>I am unable to do my usual activities <input type="checkbox"/></p> <p><b>PAIN/DISCOMFORT</b></p> <p>I have no pain or discomfort <input type="checkbox"/></p> <p>I have slight pain or discomfort <input type="checkbox"/></p> <p>I have moderate pain or discomfort <input type="checkbox"/></p> <p>I have severe pain or discomfort <input type="checkbox"/></p> <p>I have extreme pain or discomfort <input type="checkbox"/></p> <p><b>ANXIETY/DEPRESSION</b></p> <p>I am not anxious or depressed <input type="checkbox"/></p> <p>I am slightly anxious or depressed <input type="checkbox"/></p> <p>I am moderately anxious or depressed <input type="checkbox"/></p> <p>I am very anxious or depressed <input type="checkbox"/></p> <p>I am extremely anxious or depressed <input type="checkbox"/></p>	<p style="text-align: right;">The best health you can imagine</p> <p>1. We like to know how is your health today.</p> <p>2. This scale is marked from 0 to 100.</p> <p>3. 100 means the best health you can imagine. 0 means the worst health you can imagine.</p> <p>4. Mark an X on the scale to indicate how is your health today.</p> <p>5. Now, please note the number you marked on the scale in the box below.</p> <div style="text-align: center;"> <p>Your Health Today = <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> </div> <p style="text-align: right;">The worst health you can imagine</p>
--	---

Figure 1 – EuroQOL-5 Dimensions score. To the left, the descriptive system that defines the health-related quality of life in five dimensions (HRQoL) and to the right, the visual scale in which the patients indicate the perception of their health status (Visual Analog Scale – VAS).



## Quatrième partie :

### Conclusion générale et perspectives

#### **1. Résultats principaux d'OSCAR ECLS**

Dans notre étude, l'application de la procédure « OSCAR ECLS » a permis une réduction des délais de prise en charge pré hospitalier. Les temps cumulés de no-flow et de low-flow passent en effet de 80 à 60 minutes après application de la procédure.

Ce gain de temps impacte également la survie, puisque nous obtenons 8% de survivants avant « OSCAR ECLS » contre environ 25% après, même si le seuil de significativité n'est pas atteint.

Ces constatations confirment notre hypothèse de départ. Elles sont en accord avec la littérature récente qui souligne l'importance de la réduction des délais de canulation sur la survie des ACR réfractaires extra hospitaliers.

Des résultats similaires ont ainsi été publiés en 2014 par Wang et al. [24]. Dans cette étude prospective, observationnelle et monocentrique, 31 ACR extra hospitaliers considérés comme réfractaires en l'absence de RACS dès 10 minutes de RCP spécialisée étaient pris en charge par ECMO-VA. Les auteurs obtenaient une survie globale de 38% ainsi qu'une survie sans séquelles neurologiques graves de 25%, pour une durée d'ischémie (LF+NF) médiane de 67 minutes. Ils notaient également une diminution de la survie avec l'augmentation du temps d'ischémie, passant de 62% pour une durée de 45 minutes à 44% pour 90 minutes. Aucun patient ne survivait au-delà de 90 minutes.

La réduction des délais obtenue dans notre étude s'explique en partie par un temps passé sur place divisé par deux (24 minutes contre 48 minutes avant « OSCAR ECLS »).

Cette réduction étant elle-même la conséquence d'une reconnaissance plus précoce du caractère réfractaire de l'ACR et d'un raccourcissement du temps de RCP sur site qui dans la procédure se poursuit sous planche à masser pendant le transport vers la salle de canulation.

Ces conclusions renforcent donc l'idée qu'un changement de définition de l'ACR réfractaire s'impose: l'ACR doit probablement être considéré comme réfractaire dès 10 minutes de RCP médicalisée en normothermie; ce d'autant plus qu'aucune de nos procédures n'a été stoppée en raison d'un RACS.

Les recommandations Européennes de 2015 ont d'ailleurs réduit le délai d'identification de l'ACR réfractaire à 20 minutes contre 30 minutes pour les recommandations françaises de 2009 [7, 10,].

En 2013, Reynolds et al. après avoir étudié une série rétrospective de 2300 ACR extra hospitaliers, faisait déjà l'hypothèse qu'en l'absence de RACS après 10 à 15 minutes de RCP classique, l'alternative d'une ECMO-VA devait s'envisager [4]. Il évoquait également le peu d'intérêt d'une telle procédure si elle était restreinte au délai habituel de 30 minutes défini pour les ACR réfractaires puisque que la durée de LF était corrélée à la survie de manière indépendante.

A notre connaissance, « OSCAR ECLS » fait partie des premières études à autant réduire le seuil de reconnaissance de l'ACR réfractaire, dans l'attente des conclusions de l'étude de Prague dont la limite est fixée à 5 minutes [49].

En outre, notre étude se focalise sur le temps pré hospitalier, soulignant toute son importance dans la prise en charge des ACR réfractaires extra hospitaliers. Nos résultats confortent l'idée d'une politique de « transfert rapide » en opposition à de récentes initiatives de canulation sur site [51]. Bien qu'innovante, l'idée d'une canulation sur place

initiiée par le SAMU 75 relève de la même problématique de réduction du low-flow. Or, la série publiée en 2013 mettait en évidence un temps de canulation d'environ 60 minutes, soit l'équivalent de nos temps de prise en charge obtenus grâce à « OSCAR ECLS » [51]. Il faut souligner que l'accessibilité géographique est un facteur limitant et que la problématique nancéenne n'est pas comparable à celle des parisiens. Dans tous les cas, il semble que, indépendamment de la méthode, l'important soit d'amener au plus vite le patient à l'assistance circulatoire, avec des contraintes organisationnelles (difficulté de circulation, formation des équipes, centre de compétence) propres à chaque grande région. Les résultats obtenus dans notre étude ne sont donc pas extrapolables à toutes les structures en raison de différences d'organisation et d'accès à l'assistance cardio-circulatoire.

En parallèle des problématiques essentielles de délais, « OSCAR ECLS » a également permis une meilleure sélection des patients éligibles à l'ECMO-VA. Cette sélection poussée notamment sur l'absence de no-flow (2 minutes versus 0 après procédure), souligne l'importance du MCE immédiat comme étape initiale cruciale de la chaîne de survie des ACR réfractaires. Ce concept simple est d'ailleurs relayé par une méta-analyse récente de Kim et al. pour qui la réussite de l'ECMO-VA dans l'ACR réfractaire tient essentiellement à la sélection des populations plus qu'à la localisation géographique même (intra ou extra hospitalier) de l'ACR [32]. Il s'agit d'autre part de traquer le «no-flow caché », phénomène traduisant les erreurs et/ou retards à l'initiation de la RCP du fait de difficultés d'identification de l'ACR par les témoins. En effet, deux éléments décrits dans la littérature compliquent la reconnaissance de l'ACR dans un contexte émotionnel important :

1. La présence d'une respiration agonique (ou gasps) peut être prise à tort pour une respiration efficace, entraînant ainsi la non reconnaissance d'un ACR. Il s'agit d'une respiration inefficace, présente lors de la phase précoce de survenue de l'arrêt cardiaque. Dans plus de 40% des cas, des gasps sont présents dans les premières minutes de l'ACR et ils sont associés à un taux de survie plus important [52]. A son arrivé sur place, le médecin du SAMU doit donc s'assurer que le témoin n'est pas été abusé par quelques mouvements d'allure respiratoires mais inefficaces ayant retardé le MCE [53].
2. La survenue d'une activité pseudo-épileptique est un autre piège pour la reconnaissance des ACR. Des convulsions brèves peuvent être consécutives à l'arrêt cardiaque. En effet, ce dernier entraîne une chute du débit sanguin cérébral qui peut être responsable de la survenue de mouvements convulsifs pouvant être confondus avec une crise d'épilepsie classique [54, 55].

Ce « no-flow caché » reste difficile à dépister dans la pratique, tant le contexte des ACR extra hospitaliers rend difficile un échange d'informations claire avec les témoins émotionnellement affectés par l'événement.

Le retour aux principes fondamentaux (reconnaissance de l'ACR, MCE immédiat) et la poursuite de l'effort de formation restent donc indispensables car ils constituent le premier requis à la réanimation de ces malades.

## **2. Les limites d'OSCAR-ECLS**

Notre procédure « OSCAR ECLS » présente de nombreuses limites.

- Le temps médian passé sur place (24 minutes) est encore trop long par rapport à l'objectif théorique de 15 minutes. Le recueil précis des conditions de l'ACR

(NF ? témoins ? RCP immédiate ?) par le médecin régulateur du SAMU doit être optimisé afin de libérer l'urgentiste sur place d'une enquête, source de retards de prise en charge. De plus, la politique de « transfert rapide » doit être encouragée afin que le délai jusqu'à la canulation soit le plus court possible.

- Notre étude comporte forcément un effet centre. La procédure « OSCAR ECLS » a permis la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire (réanimateurs, cardiologues, chirurgiens cardiaques, médecins urgentistes) opérant au sein d'un pôle de compétence. Ces notions de multidisciplinarité et de formation spécialisée sont à double tranchant. D'une part, et comme le souligne la littérature, cette spécialisation est indispensable à la réussite de la prise en charge de cette typologie de patients [24, 28, 48]. D'autre part, corolaire du premier point, elle limite la généralisation de nos résultats à d'autres hôpitaux créant alors un biais majeur. Qui plus est, notre procédure est adaptée à la situation géographique et médicale de la ville de Nancy. Si les principes sont généralisables et de bon sens, les spécificités locales sont par définition à adapter dans les autres sites.
- Notre étude préliminaire a été réalisée sur une courte durée et avec une population restreinte. La non significativité des résultats sur la survie est sans doute due à ce manque de puissance.
- « OSCAR ECLS », par son caractère rétrospectif, n'offre pas une vision précise sur les données tant cliniques que biologiques en pré, per et post procédure. Leur description permettrait de déterminer des facteurs pronostiques et ainsi de mieux cibler la population éligible à cette technique. L'impact d' « OSCAR-ECLS » sur prise en charge hospitalière de l'ACR réfractaire reste à déterminer.

### **3. Perspectives**

« OSCAR ECLS » a mis en évidence l'importance d'une réanimation pré-hospitalière protocolisée, centrée sur la sélection des patients éligibles et la réduction des délais jusqu'à la canulation. Néanmoins très peu de travaux se sont intéressés à la prise en charge très particulière des ACR réfractaires assistés par ECMO-VA en réanimation. Ce temps réanimatoire est marqué par deux complications dont la gestion est encore sujet de nombreuses recherches et donc d'incertitudes.

#### **3.1 Le syndrome « post-arrêt cardiaque »**

La mise en route de l'ECMO-VA et la restauration du débit circulatoire exposent les patients à deux phénomènes contradictoires. D'un côté, le rétablissement du débit circulatoire efficace, notamment cérébral, protège les différents organes de lésions ischémiques prolongées. D'un autre côté, le débit circulatoire est responsable du syndrome de reperfusion précoce.

Initialement décrit par Negovsky et al., ce syndrome apparaît généralement entre la quatrième et la 24<sup>ème</sup> heure sous la forme d'un tableau stéréotypé dont la forme extrême comporte un état de choc volu dépendant, une fièvre élevée et des désordres biologiques sévères. En l'absence de traitement rapide et adapté, ce syndrome « post-arrêt cardiaque » aboutit à un syndrome de défaillance multi viscérale réfractaire et au décès rapide [56].

La physiopathologie du syndrome post-arrêt cardiaque sous ECMO-VA est complexe et demeure partiellement élucidée. Elle semble cependant dominée par un syndrome d'ischémie-reperfusion globale et par une activation non spécifique de la réponse inflammatoire systémique secondaire à des lésions de l'endothélium vasculaire. La production de cytokines pro-inflammatoires et l'activation du complément constituent les

principaux stimuli permettant l'activation et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN) à l'origine de la réponse inflammatoire [6].

Le choc post-arrêt cardiaque est un choc mixte comprenant une composante cardiogénique et périphérique [56]. La composante cardiogénique est prise en charge par l'ECMO-VA. La défaillance myocardique, caractérisée par une dysfonction systolique sévère, est très souvent au premier plan, mais habituellement régresse en 48-96 heures sous ECMO-VA [57]. Elle est associée à une forte composante vasoplégique, conséquence du syndrome d'inflammation généralisée [58].

Afin de limiter cette composante vasoplégique secondaire à la reperfusion généralisée, la valeur idéale du débit apporté par l'ECMO-VA n'est pas déterminée de même que le niveau de pression artérielle moyenne idéal. En 2016, Fritz et al. ont cherché à évaluer l'impact de différents niveaux de pression artérielle moyenne sur la macro et la micro circulation chez des cochons en ACR réfractaire d'origine ischémique réanimés sous ECMO-VA. Aucune différence entre le groupe PAM haute (80/85mmHg) et le groupe PAM standard (65/70mmHg) n'a été retrouvée [38]. Un travail expérimental est actuellement en cours pour déterminer quel est le débit idéal dans cette même situation.

### **3.2 L'état de mort encéphalique**

Nombreux sont les ACR réfractaires réanimés avec succès sur le plan hémodynamique mais dont le pronostic neurologique aboutit à un état de mort encéphalique. En effet, les lésions tissulaires cérébrales ischémiques initiales s'accroissent au cours de la phase de reperfusion. Les travaux expérimentaux et cliniques montrent qu'il existe au cours de la phase post-arrêt cardiaque une diminution du débit sanguin cérébral associée à une diminution de l'extraction cérébrale en oxygène [6]. L'aggravation des lésions au cours de

la phase de reperfusion qui succède à la reprise d'activité circulatoire a ouvert la voie aux thérapeutiques visant à limiter les conséquences neurologiques du syndrome post-arrêt cardiaque : contrôle ciblé de la température, neuroprotection médicamenteuse et prévention des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique.

Néanmoins, le pronostic neurologique des ACR réfractaires extra hospitalier traités par ECMO-VA restant sombre, la question de la neuro-protection précoce et de son évaluation en cours de procédure se pose également.

Le protocole expérimental « OXY-PIG » visant à évaluer l'impact de différentes méthodes de ventilation sur la pression de perfusion cérébrale chez des cochons en ACR réfractaire est d'ailleurs en cours de réalisation pour répondre à cette question. La sur ventilation mécanique au cours de l'ACR est responsable d'une hyperinflation thoracique pouvant altérer le retour veineux et augmenter la pression intracrânienne et donc obérer le pronostic [59]. La synchronisation entre ventilation et MCE permise par certain mode de ventilation (Cardio Pulmonary Ventilation) pourrait permettre d'éviter ce phénomène d'interaction cardio-pulmonaire néfaste pour la pression de perfusion cérébrale.

Afin de combler à tous ces manquements, nous avons établi le protocole « CARE ECMO ». Ce dernier, mis en place à la suite d'« OSCAR ECLS », sera appliqué de manière prospective pendant 5 ans, et aura pour but d'évaluer l'ensemble des phases de la prise en charge des ACR réfractaire extra hospitaliers traités par ECMO-VA.

Nous espérons qu'il confirmera alors les résultats prometteurs de notre étude pilote « OSCAR ECLS ».



En conclusion, l'assistance circulatoire par ECMO-VA ouvre la voie à un changement de paradigme de la prise en charge de l'ACR réfractaire extra hospitalier. Cette nouvelle perspective doit toutefois obéir à un cadre de prise en charge rigoureux : réduction des délais de prise en charge et sélection poussée de la population éligible notamment. Le respect de ces axes de prise en charge pourrait alors conduire à une amélioration significative de la survie dans une pathologie jugée il y a encore peu comme irrémédiable. L'évaluation prospective d'une telle procédure reste indispensable pour en établir la légitimité.

## ***Références bibliographiques des parties 1 et 4***

- [1] Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew-witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2008;18:389-396.
- [2] Registre électronique des arrêts cardiaques (page consultée le 18/12/2016): base « RéAC » 2016. [en ligne]. [registreac.org](http://registreac.org)
- [3] Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010;81:1479-1487.
- [4] Reynolds J, Frisch A, Jon C, et al. Duration of resuscitation efforts and functional outcome after out-of-hospital cardiac arrest when should we change to novel therapies? *Circulation*. 2013;128:2488-2494.
- [5] Mahmoud A, Elgendy IY, Bavry A, et al. Use of targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2016 ;129 :522-527.
- [6] Fichet J, Daviaud F, Cariou A. Réanimation du syndrome post arrêt cardiaque. 52° Congrès National d'Anesthésie Réanimation Médecins. Conférence d'actualisation SFAR. 2010.

- [7] Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein resuscitation registry templates for out-of-hospital cardiac arrest a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Resuscitation*. 2015;96 :328–340.
- [8] Jacobs J, Nadkarni V, and the ILCOR Task force on cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports update and simplification of the Utstein Templates for resuscitation registries a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa) Jan Jacobs, Vinay Nadkarni, and the ILCOR Task Force on Cardiac. *Circulation*. 2004;110 :3385-3397.
- [9] Bilal Iqbal M, Al-Hussaini A, Rosser G, et al. Predictors of survival and favorable functional outcomes after an out-of-hospital cardiac arrest in patients systematically brought to a dedicated heart attack center (from the Harefield Cardiac Arrest Study). *Am J Cardiol*. 2015;115:730-737 .

- [10] Recommandations sur les indications de l'assistance circulatoire dans le traitement des arrêts cardiaques réfractaires. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009;28:182–186.
- [11] Fagnoul D, Silvio Taccone F, Belhaj A, et al. Extracorporeal life support associated with hypothermia and normoxemia in refractory cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:1519-1524.
- [12] Chen YS, Lin JW, Yu HY, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet*. 2008;372: 554–61.
- [13] Chen YS, Chao A, Yu YH, et al. Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation *journal of american college of cardiology*. *JACC*. 2003;41:197-203.
- [14] Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational study. *Resuscitation*. 2014;85 :762-768.
- [15] Stub D, Bernard S, Pellegrino V, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation*. 2015;86:88-94.
- [16] Hase M, Tsuchihashi K, Fujii N, et al. Early defibrillation and circulatory support can provide better long-term outcomes through favorable neurological recovery in patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin. *Circ J*. 2005;69:13027.

- [17] Siao FY, Chiu CC, Chiu CW, et al. Managing cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation in the emergency department: Conventional cardiopulmonary resuscitation versus extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2015;92 :70–76.
- [18] Maekawa K, Tanno K, Hase M, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin: a propensity-matched study and predictor analysis. *Crit Care Med*. 2013;41:1186-1196.
- [19] Chen YS, Yu YH, Huang SC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support can extend the duration of cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2008;36 :2529-2535.
- [20] Morimura N, Sakamoto T, Nagao K, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: A review of the Japanese literature. *Resuscitation*. 2011;82:10–14.
- [21] Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD, et al. Extracorporeal resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest in adults: A systematic review of international practices and outcomes. *Resuscitation*. 2016;101:12-20.
- [22] Kennedy JH. The Role of Assisted Circulation in Cardiac Resuscitation. *JAMA*. 1966;197:615-618.
- [23] Mattox KL and Beall AC. Resuscitation of the moribund patient using portable cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1976;22:436-442.

- [24] Wang CH, Chou NK, Becker LB, et al. Improved outcome of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of hospital cardiac arrest : a comparison with that for extracorporeal rescue for inhospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:1219-24.
- [25] Choi DS, Kim T, Ro YS, et al. Extracorporeal life support and survival after out-of-hospital cardiac arrest in a nationwide registry: A propensity score-matched analysis. *Resuscitation*. 2016;99:26-32.
- [26] Leick J, Liebetrau C, Szardien S, et al. Door-to-implantation time of extracorporeal life support systems predicts mortality in patients with out-of hospital cardiac arrest. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:661–669.
- [27] Avalli L, Maggioni E, Formica F, et al. Favourable survival of in-hospital compared to out-of-hospital refractory cardiac arrest patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: An Italian tertiary care centre experience. *Resuscitation*. 2012;83: 579– 583.
- [28] Haneyaa A, Philippa A, Dieza C, et al. A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-postcardiotomy patients with cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83:1331– 1337.
- [29] Massetti M, Tasle M, Le Page O, et al. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg* 2005;79:178–84 .
- [30] Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, et al. Extracorporeal life support following out-of hospital refractory cardiac arrest. *Crit Care*. 2011;15:R29.

- [31] Patroniti N, Sangalli F, Avalli L, et al. Post-cardiac arrest extracorporeal life support. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015;29:497-508.
- [32] Kim SJ, Kim HJ, Lee HY et al. Comparing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with conventional cardiopulmonary resuscitation: A meta-analysis *Resuscitation.* 2016;103 :106–116.
- [33] Stub D, Byrne M, Pellegrino V, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in a sheep Model of refractory ischaemic cardiac arrest. *Heart Lung Circ.* 2013;22:421.427.
- [34] Mlcvek M, Ostadal P, Belohlavek J, et al. Hemodynamic and metabolic parameters during prolonged cardiac arrest and reperfusion by extracorporeal circulation. *Physiol. Res.* 2012;61(Suppl. 2): S57-S65.
- [35] Reynolds JC, David D, Sundermann ML et al. Extracorporeal Life Support during cardiac arrest resuscitation in a porcine model of ventricular fibrillation. *J Extra Corpor Technol.* 2013;45:33–39.
- [36] Bergan HA, Halvorsen PS, Skulstad H, et al. Successful ECMO-cardiopulmonary resuscitation with the associated post-arrest cardiac dysfunction as demonstrated by MRI. *Intensive Care Medi Exp.* 2015 ;3:61.
- [37] Hutin A, Lamhaut L, Lidouren F, et al. Early coronary reperfusion facilitates return of spontaneous circulation and improves cardiovascular outcomes after ischemic cardiac arrest and extracorporeal resuscitation in pigs. *J Am Heart Assoc.* 2016;22 :5.

- [38] Fritz C, Kimmoun A, Vanhuyse F, et al. High versus low blood-pressure target in experimental ischemic prolonged cardiac arrest treated with Extra Corporeal Life Support. *Shock*. 2016 [Epub ahead of print].
- [39] Tanno K, Itoh Y, Takeyama Y, et al. Utstein style study of cardiopulmonary bypass after cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 2008;26, 649–654.
- [40] Shin TG, Choi JH, Jo IJ, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with in-hospital cardiac arrest: A comparison with conventional cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2011;39 :1-7.
- [41] Mégarbane B, Deyea N, Aout M, et al. Usefulness of routine laboratory parameters in the decision to treat refractory cardiac arrest with extracorporeal life support. *Resuscitation*. 2011;82 :1154– 1161.
- [42] Chou TH, Fang CC, Yen ZH, et al. An observational study of extracorporeal CPR for in-hospital cardiac arrest secondary to myocardial infarction. *Emerg Med J*. 2014;31:441–447.
- [43] Kim SJ, Jung JS, Park JH, et al. An optimal transition time to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for predicting good neurological outcome in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a propensity-matched study. *Crit Care* 2014;18:535.
- [44] Blumenstein J, Leick J, Liebetau C, et al. Extracorporeal life support in cardiovascular patients with observed refractory in-hospital cardiac arrest is associated with favourable short and long-term outcomes: A propensity-matched analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:13– 22.



- [45] Yannopoulos D, Bartos JA, Martin C, et al. Minnesota resuscitation consortium's advanced perfusion and reperfusion cardiac life support strategy for out-of-hospital refractory ventricular fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;13 :5.
- [46] Kagawa E, Dote K, Masaya Kato, et al. should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiac arrest? rapid-response extracorporeal membrane oxygenation and intra-arrest percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2012;126:1605-1613.
- [47] Nichol G, Karmy-Jones R, Salernoc C, et al. Systematic review of percutaneous cardiopulmonary bypass for cardiac arrest or cardiogenic shock states. *Resuscitation.* 2006;70:381—394.
- [48] Teschendorf P and Bernhard M. Editorial : A bridge to life: ECPR who, when, where and why ? *Resuscitation.* 2014;85:709-710.
- [49] Belohlavek J, Kucera K, Jarkovsky J, et al. Hyperinvasive approach to out of hospital cardiac arrest using mechanical chest compression device, prehospital inaarrest cooling, extracorporeal life support and early invasive assessment compared to standard of care. A randomized parallel groups comparative study proposal. "Prague OHCA study". *J Trans Med* 2012 ;10:163.
- [50] Lazzeri C, Bernardo P, Sori A, et al. Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiac arrest: a clinical challenge. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013;2:128-126.
- [51] Lamhaut L, Jouffroy R, Soldan M, et al. Safety and feasibility of prehospital extra corporeal life support implementation by nonsurgeons for out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84:1525-9.

- [52] Bobrow BJ, Zuercher M, Ewy GA, et al. Gasping during cardiac arrest in humans is frequent and associated with improved survival. *Circulation*. 2008;118:2550 - 2554.
- [53] Petit P, Guillemin O. Recommandations 2010 pour la réanimation cardiopulmonaire: Reconnaissance-Alerte-Réanimation cardiopulmonaire par téléphone. *La revue des SAMU-Médecine Urgence* 2011;33:5-8.
- [54] Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015;95:81 -99.
- [55] Syndicat national de l'aide médicale urgente (France). Guide d'aide à la régulation au SAMU Centre 15. Paris:SFEM éd.;2009.
- [56] Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988;16:942–6.
- [57] Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:2110–6.
- [58] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*. 2002;106:562–8.
- [59] Yannopoulos D, Aufderheide TP, Abella BS, et al. Quality of CPR: An important effect modifier in cardiac arrest clinical outcomes and intervention effectiveness trials. *Resuscitation*. 2015;94:106–13.

# Preuve de soumission

## Annals of Emergency Medicine

Improving patient selection for Refractory Out of Hospital Cardiac Arrest treated with ExtraCorporeal Life Support: a pilot study of the OSCAR-ECLS procedure  
–Manuscript Draft–

Manuscript Number:	
Full Title:	Improving patient selection for Refractory Out of Hospital Cardiac Arrest treated with ExtraCorporeal Life Support: a pilot study of the OSCAR-ECLS procedure
Article Type:	Brief Research Report
Section/Category:	Emergency Medical Services
Corresponding Author:	Tahar CHOUIHED, M.D CHRU Nancy Nancy, FRANCE
First Author:	Tahar Chouihed, M.D
Order of Authors:	Tahar Chouihed, M.D Antoine Kimmoun, MD,PhD Adrien Lauvray, MD François-Xavier Laithier, MD Déborah Jaeger, MD Simon Lemoine, MD Juan Pablo Maureira, MD,PhD Lionel Nace, MD Kevin Duarte, MSC Stéphane Albizzati, MD Nicolas Girerd, MD,PhD Bruno Levy, MD,PhD
Additional Information:	
Question	Response
Annals adheres to the International Committee of Medical Journal Editor's specific requirements regarding authorship (see <a href="http://www.icmje.org">www.icmje.org</a> ). On behalf of all authors, I verify that all listed authors meet the <a href="http://www.icmje.org">www.icmje.org</a> authorship requirements.	Yes
As corresponding author, I verify that everyone who contributed to this manuscript is either listed as an author or acknowledged as a contributor, and that the title page details any professional writing assistance or others paid to provide manuscript support.	Yes
Did anyone other than the listed authors have control over the data, over how the data were analyzed or interpreted, or over the wording or conclusions?	No

Powered by Editorial Manager® and Production Manager® from Aries Systems Corporation

Has a prior version of this manuscript or study been submitted to <i>Annals</i> under a different submission sequence and/or manuscript number?	Yes
Please provide details of the prior submission and its manuscript number. as follow-up to "Has a prior version of this manuscript or study been submitted to <i>Annals</i> under a different submission sequence and/or manuscript number?"	Past submitted manuscript number: 2016-1702  We would like to thank the Editorial team for the high quality of the review process as well as for its proposition to resubmit as a brief report
Have any data used in this study been included as part of another manuscript (whether published, submitted, or in preparation)?	No
If the manuscript involves human or animal subjects, does the methods section include verification of approval or exemption by an institutional review or ethics board? (Exceptions only for analyses of third party anonymized databases with pre-existing IRB approval or exemption.)	Yes
If the manuscript includes one of the following study designs, is it compliant with guidelines for such research? Study designs include: 1) Randomized controlled trials - CONSORT*; 2) Chart reviews - Kaji: <i>AnnEmergMed</i> 2014;64:292-298; 3) Diagnostic accuracy studies - STARD*; 4) Observational studies - STROBE*; 5) Systematic reviews - PRISMA*. *For details see: <a href="http://www.equator-network.org">www.equator-network.org</a>	Yes
If the manuscript is a clinical trial, was it pre-registered? If yes, please ensure that the registration number is listed on the title page. If not, please recognize that <i>Annals</i> may be unable to publish your study on this basis alone. (See the section "Obligation to register clinical trials" at <a href="http://www.icmje.org">www.icmje.org</a> .)	Not applicable
<i>Annals</i> adheres to ICMJE guidelines regarding conflicts of interest; before completing this section please review them at <a href="http://www.icmje.org">www.icmje.org</a> . For any aspect of the submitted manuscript, did any authors or their institutions receive:	Grants, consulting fees or honoraria; Payment for writing or reviewing the manuscript
Please explain the specific item(s) checked above, and to which author(s) they apply. Please do NOT provide the actual names of individuals in this information. Refer to authors of this paper by their initials. Refer to individuals who	Grants from Vygon Payment for medical writer

Powered by Editorial Manager® and Production Manager® from Aries Systems Corporation

<p>are not authors on this paper by their position or function (eg, "a statistician," "a paid medical writer," "a technician who works for BioPharma Corp," etc).</p> <p>as follow-up to "Annals adheres to ICMJE guidelines regarding conflicts of interest; before completing this section please review them at <a href="http://www.icmje.org">www.icmje.org</a>. For any aspect of the submitted manuscript, did any authors or their institutions receive."</p>	
<p>Do any authors have any of the following financial relationships in the past 36 months with entities in the bio-medical arena that could be perceived to influence, or that give the appearance of potentially influencing, what you wrote in the submitted work? Please err on the side of full disclosure.</p>	<p>None of the above for any author</p>
<p>On behalf of all authors, I transfer all copyright ownership to the American College of Emergency Physicians (ACEP), in the event that the work is published in any medium.</p> <p>ACEP recognizes that works prepared by officers or employees of the US government, as part of their official government duties, are in the public domain. Authors reserve all proprietary rights (other than copyright) including patent rights relating to the subject matter of the article and the right for personal use in lectures, lecture notes, and exhibits. For all other uses, authors must seek written permission from ACEP and the publisher, Elsevier Inc. All submitted material that has been published elsewhere is accompanied by the written consent of the author and publisher. Photographs and any materials that contain personal information are accompanied by their signed release authorizing publication. By means of checking the box below, on behalf of all authors, I signify acceptance of the terms and conditions listed above. I have also been made aware of the journals' policies with respect to funding agency requirements such as the NIH Public Access policy, and the rapid publication "Articles in Press" service.</p>	<p>Agree</p>
<p>Suggested Reviewers:</p>	
<p>Opposed Reviewers:</p>	





Nancy, January, 29, 2017

**Michael L. Callahan, MD**  
University of California, San Francisco  
San Francisco, CA,  
Editor-in-Chief

Past submitted manuscript number: 2016-1702

Dear Editor,

Please find attached the revised version of our article entitled "Improving patient selection for Refractory Out of Hospital Cardiac Arrest treated with ExtraCorporeal Life Support: a study pilot of the OSCAR-ECLS procedure" (Submission reference 2016-1702). Importantly, as requested in the previous round of review, we reformatted the paper as a brief research report.

Our group, located in a tertiary teaching hospital in France, has tailored a strategy to manage refractory out hospital cardiac arrest (ROHCA). In this manuscript, we present our strategy to select patient who could be candidates to Extra Corporeal Life Support (ECLS). After the analysis of our first experiences with ECLS in ROHCA between 2010 and 2013, we modified our paradigm of implantation of ECLS by « cardiac arrest team ». These changes have contributed to tripling the rate of survival of patients (7% to 25%), mostly with a neurologically favorable outcome. The selection of patients and reduction of time to ECLS through the reduction of the time spent on site are the major features of our paradigm change.

We would like to thank the Editorial team for the high quality of the review process as well as for its proposition to resubmit as a brief report. We do think this condensed format is much more suitable for our data. We believe we managed to maintain the same level of insight into our data despite the limited word count and that we focused the discussion on the most important clinical implications. In addition to this change in format, we extensively modified the manuscript to adequately address all reviewer's concerns.

We hope this extensively revised version will now be suitable for publication in the Annals of Emergency Medicine.

Yours sincerely,

**Nicolas GIRERD, MD, PhD**  
INSERM CHU de Nancy  
Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux Louis Mathieu  
4 Rue du Morvan, 54500  
Vandoeuvre lès Nancy, France  
Tel: +33 3 83 15 74 96, Fax: +33 3 83 15 73 24  
Email: nicolas\_girerd@yahoo.com

**Bruno LEVY, MD, PhD**  
Intensive Care Medicine, UMR-S 1116  
Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux Louis Mathieu  
4 Rue du Morvan, 54500  
Vandoeuvre lès Nancy, France  
Tel: +33 3 83 15 44 69, Fax +33 3 83 15 42 20  
Email: [b.levy@chru-nancy.fr](mailto:b.levy@chru-nancy.fr)

NANCY, le **08 février 2017**

Le Président de Thèse

**Professeur Bruno LEVY**

NANCY, le **09 février 2017**

Pour le Doyen de la Faculté de Médecine

Le Vice-Doyen,

**Professeur Marc DEBOUVERIE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9454

NANCY, le **10 février 2017**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Pierre MUTZENHARDT**

---

## Résumé

**Introduction :** Malgré de récents progrès, la survie des arrêts cardiaques réfractaires extra hospitaliers (ACRREH) reste basse. La place de l'ECMO-VA dans leur prise en charge n'est pas consensuelle. Au sein d'un centre de référence en assistance cardiaque, nous avons mis au point une procédure multidisciplinaire innovante afin d'optimiser l'accès des patients en ACRREH à l'ECMO-VA. L'évaluation de cette nouvelle stratégie a été effectuée en deux temps : tout d'abord la réalisation d'une étude pilote rétrospective OSCAR-ECLS (Out of hoSpital Cardiac ARrest-ExtraCorporeal Life Support), puis la mise au point du protocole prospectif CARE ECMO (Cardiac ARrest Extra Corporeal Oxygenation Membrane).

**Méthodes :** Notre premier travail consistait en une étude pilote rétrospective, observationnelle et monocentrique visant à comparer la survie et les délais de prise en charge avant et après implantation de la procédure. Cette procédure incluait:

- 1) une reconnaissance précoce du caractère réfractaire de l'ACR extra hospitalier après seulement 10 minutes de réanimation cardio-pulmonaire spécialisée.
- 2) l'optimisation de la sélection des patients associée à la réduction des délais entre l'effondrement et l'initiation de l'ECMO-VA.

Dans un second temps, nous avons rédigé le protocole CARE ECMO qui aura pour but d'évaluer de manière observationnelle, prospective et monocentrique l'impact d'une telle procédure sur la survie à un an sans séquelles neurologiques graves.

**Résultats :** Entre 2013 et 2016, 14 patients avant et 32 après implantation de la procédure OSCAR-ECLS ont été identifiés. Le délai d'initiation de l'ECMO-VA était de 80(71-88)min. avant OSCAR-ECLS contre 60(51-72) min. au cours de la période OSCAR-ECLS ( $p < 0.0003$ ), essentiellement dû à une réduction du temps passé sur place : 48.0(40.0-54.0)min. contre 24.0(20.0-28.0)min. ,  $p = 0.0001$ ). La survie à la sortie de l'hôpital était de 7%(1/14) avant OSCAR ECLS et de 25%(8/32) pendant la période OSCAR-ECLS ( $p = 0.20$ ). Seulement un patient a survécu avec un pronostic neurologique favorable avant OSCAR-ECLS (Glasgow Pittsburgh Cerebral performance category (CPC) score=1) alors que sept patients (22%) ont survécu avec un pronostic neurologique favorable durant la période OSCAR-ECLS (six avec un CPC à 1, un avec un CPC à 2 et un patient (3%) avec un CPC à 3.)

**En conclusion,** l'application d'un nouveau paradigme redéfinissant l'ACRREH a réduit le délai d'initiation à l'ECMO-VA en compressant le temps passé sur site à moins de 25 min. La survie s'est améliorée de 7% à 25% après implantation du programme OSCAR-ECLS. Les promesses tenues restent à confirmer par notre future étude prospective: CARE ECMO.

---

### TITRE EN ANGLAIS

Program for the management of out-of-hospital refractory cardiac arrest by venous-arterial mechanical cardiac assistance.

---

**THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2017**

---

**MOTS CLES:** Arrêt cardiaque réfractaire; ECMO-VA ; assistance

---

INTITULE ET ADRESSE :

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

---