



HAL
open science

Impact de plus faibles doses d'épinéphrine sur la gazométrie artérielle lors de l'arrêt cardiaque : étude expérimentale sur modèle porcin

Jonathan Koger

► **To cite this version:**

Jonathan Koger. Impact de plus faibles doses d'épinéphrine sur la gazométrie artérielle lors de l'arrêt cardiaque : étude expérimentale sur modèle porcin. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805965

HAL Id: hal-03805965

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805965v1>

Submitted on 7 Oct 2022

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle du DES de Médecine d'Urgence

Par

Jonathan KOGER

Le 29 septembre 2020

**« Impact de plus faibles doses d'épinéphrine sur la
gazométrie artérielle lors de l'arrêt cardiaque : étude
expérimentale sur modèle porcin »**

Examineurs de la thèse :

M. PE. BOLLAERT	Professeur en Médecine	Président
M. T. CHOUIHED	Professeur en Médecine	Juge
M. A. KIMMOUN	Professeur en Médecine	Juge
Mme. D. JAEGER	Docteur en Médecine	Directeur



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-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Étudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

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

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - 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 - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

2^e sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

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

2^e sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT MAILLERET

4^e sous-section : (Nutrition)

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

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (Immunologie)

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

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

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

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

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

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

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

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

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

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

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

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

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

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

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

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

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie) Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

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

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (Allemagne)

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY,

Monsieur le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Réanimation

Chevalier dans l'ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos qualités humaines et votre enseignement tout au long de ces années. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Tahar CHOUIHED

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Médecine d'Urgence

Merci de m'avoir transmis cette passion envers la médecine d'urgence. Je suis admiratif devant l'étendue de tes connaissances scientifiques, de ton expérience clinique et de ta rapidité d'analyse dont j'ai pu bénéficier durant cette période d'internat. Je suis très heureux que tu aies accepté de co-diriger cette thèse. Reçois ici ma reconnaissance, l'expression de ma profonde estime et de ma sincère gratitude.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Antoine KIMMOUN

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en Réanimation

Je suis honoré de votre présence parmi ce jury et je vous remercie d'y amener votre expertise. Vous avez toujours eu le souci de nous transmettre vos connaissances, ainsi que la rigueur et l'esprit de synthèse. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

À NOTRE JUGE ET DIRECTEUR,

Madame le Docteur Déborah JAEGER

Docteur en Médecine d'Urgence

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail. Je te remercie pour tous tes précieux conseils, ton implication, ta disponibilité et ton soutien sans faille. Que ce travail témoigne de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

À MA FAMILLE,

À mes parents, Maman, Franck,

Merci de votre amour, de votre éducation, de votre soutien sans faille durant toutes ces années, dans les moments de joie comme dans les moments difficiles. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Si j'en suis arrivé là, c'est en partie grâce à vous.

À ma petite sœur, Océane,

Merci pour ton soutien permanent, d'avoir pris de mes nouvelles continuellement et de m'avoir accueilli chez toi durant tout un semestre. Je suis fier de ce que tu es devenue et je te souhaite à toi et à Adrien plein de bonheur pour ces prochaines années.

À mon petit frère, Mathéo,

Profite de cette jeunesse insouciante car le temps passe si vite. Je te souhaite le plus bel avenir.

À mon cousin Alexis, et à sa femme Adeline,

Merci de votre présence durant toutes ces années, je suis tellement honoré d'avoir été le témoin de votre union, soyez heureux.

À mon grand-père, Marcel,

J'espère que tu es fier de ton « Jojo ». Désolé de ne pas t'avoir donné autant de nouvelles que j'aurais dû. Je suis heureux de ta présence aujourd'hui.

À tous les membres de ma famille,

Peu importe où que vous soyez, j'espère vous rendre fiers.

À TOI AUDE,

Mon joli petit cygne parfait, rencontré tardivement au cours de ce périple, mais dont la présence m'est rapidement devenue indispensable. Merci pour ton écoute, ta patience, ton sourire et pour ces moments de bonheur passés ensemble ainsi que ceux à venir.

À MES AMIS,

À Élodie, Marie, Stan et leurs moitiés,

Après toutes ces années notre amitié n'est plus à prouver. Merci pour votre soutien, votre bonne humeur, pour tous ces moments de joie partagés et pour tous ces souvenirs créés.

À Melwyn et Victor,

Mes deux copains de galère. A toutes nos soirées, petits séminaires et gardes ensembles. Merci pour tous ces bons moments. Hâte de vous retrouver dans la cour des grands. Courage à vous, car ce sera bientôt à votre tour.

À Florent,

Merci de ton soutien continu. A notre amitié forte et à tous ces moments hors du temps passés à l'autre bout du monde. Que le futur te réserve ce qu'il y a de mieux.

À Benoit, Damien, David et Romain,

Rassemblés plus facilement au Pinocchio qu'à la salle de sport. Merci pour tous ces moments de détente.

Et à tous les autres,

Rencontrés au cours cette aventure, merci !

À MES COLLEGUES,

À tous les praticiens, co-internes, et personnels paramédicaux,

Merci pour votre confiance, votre sympathie, l'enseignement de vos connaissances et compétences et le partage de votre savoir tout au long de ma formation.

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 MATIERES

ABREVIATIONS :	18
I. INTRODUCTION :	19
II. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE :	21
A. ÉPIDÉMIOLOGIE :.....	21
B. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ARRET CARDIAQUE :.....	22
C. ÉPINÉPHRINE :.....	25
D. LACTATE ET ACIDOSE MÉTABOLIQUE :.....	28
E. PRESSION PARTIELLE EN CO ₂ EN FIN D'EXPIRATION – PETCO ₂ :.....	30
F. DIFFÉRENCE ALVEOLO-ARTÉRIELLE EN OXYGÈNE :.....	32
G. RECOMMANDATIONS ACTUELLES :.....	34
III. EXPERIMENTAL STUDY:	36
A. ABSTRACT:.....	36
B. INTRODUCTION:.....	37
C. MATERIAL AND METHOD:.....	37
1) <i>Ethical Statement:</i>	37
2) <i>Surgical Preparation:</i>	38
3) <i>Measured Parameters:</i>	39
4) <i>Experimental Protocol:</i>	40
5) <i>Main Objective:</i>	40
6) <i>Secondary Objectives:</i>	40
7) <i>Statistical Analysis:</i>	41
D. RESULTS:.....	41
E. DISCUSSION:.....	47
F. STRENGTHS AND LIMITATIONS:.....	49
G. CONCLUSION:.....	49
IV. DISCUSSION :	50
V. PERSPECTIVES :	52
VI. CONCLUSION :	56
BIBLIOGRAPHIE :	57
ANNEXES :	66

ABREVIATIONS :

ACEH = Arrêt cardiaque extra hospitalier

ACR = Arrêt cardio respiratoire

AHA = American heart association

ATP = Adénosine-Triphosphate

CEE = Choc électrique externe

CO₂ = Dioxyde de carbone

ECG = Électrocardiogramme

ERO = Espèce réactive de l'oxygène

ETCO₂ = End tidal CO₂ = PETCO₂ = Pression partielle en fin d'expiration en CO₂

FiO₂ = Fraction inspirée en oxygène

FV = Fibrillation ventriculaire

Aa-G = Gradient alvéolo artériel en oxygène

GDS = Gaz du sang

H₂O = Eau

HCO₃⁻ = Bicarbonate

K⁺ = Potassium

MCE = Massage cardiaque externe

Na⁺ = Sodium

O₂ = Oxygène

PaCO₂ = Pression artérielle en dioxyde de carbone

PaO₂ = Pression artérielle en oxygène

PEP = Pression expiratoire positive

PETCO₂ = Pression partielle en fin d'expiration en CO₂

PPC = Pression de perfusion des coronaires

RACS = Retour à une activité cardio-circulatoire spontanée

RCP = Réanimation cardio pulmonaire

SctO₂ = Oxymétrie du tissu cérébral

SpO₂ = Saturation pulsée en oxygène

I. INTRODUCTION :

L'arrêt cardio-respiratoire (ACR) est une pathologie grave et fréquente en médecine d'urgence. Il pourrait représenter plus de 3 millions de morts dans le monde dont 420 000 cas aux États-Unis et 275 000 cas en Europe chaque année^{1,2}. Actuellement, la prise en charge de la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) est bien codifiée au travers de recommandations internationales qui sont réactualisées tous les 5 ans par l'American Heart Association³ (AHA) et l'European Resuscitation Council⁴ (ERC). Les lignes directrices de ces sociétés savantes recommandent l'administration intraveineuse d'épinéphrine par bolus de 1 mg toutes les 3 à 5 minutes durant la totalité de la RCP (Grade IIB)^{3,4}. L'utilisation de l'épinéphrine dans l'ACR a été décrite pour la première fois au début des années 1960⁵. Même si son utilisation est standardisée dans nos pratiques habituelles, elle est grandement contestée de nos jours car elle repose sur très peu de preuves scientifiques et notamment aucune preuve de haut grade (Grade A).

Ces dernières années, de nombreuses études observationnelles ainsi que des méta-analyses se sont intéressées à trouver la dose optimale d'épinéphrine seule ou en association (p.ex. vasopressine) mais aucune d'entre elles ne s'est avérée concluante et l'utilisation de l'épinéphrine dans la RCP reste controversée⁶. Bien que l'épinéphrine puisse restaurer une circulation spontanée, une fonction neurologique favorable ne s'ensuit pas nécessairement⁷⁻¹⁰. Ces résultats pourraient s'expliquer par les effets néfastes directs de l'épinéphrine pendant et après l'arrêt cardiaque comme l'altération dose-dépendante du transport hémodynamique systémique et de la consommation d'oxygène.

Récemment, l'étude de Perkins et al.¹¹ – PARAMEDICS a soulevé de nombreuses interrogations. En effet, chez les adultes présentant un ACR extra-hospitalier, l'utilisation d'épinéphrine entraînait un taux de survie à 30 jours significativement supérieur à celui du placebo, cependant il n'y avait pas de différence significative sur l'évolution neurologique favorable et il existait plus d'atteintes neurologiques graves chez les survivants dans le groupe ayant reçu de l'épinéphrine. On retrouve des résultats similaires dans l'étude de Hardig et al.¹² où l'administration intraveineuse de doses d'épinéphrine croissantes augmentait significativement les pressions artérielles et dans une certaine mesure les pressions de perfusion cérébrale, mais avec une pression partielle télé-expiratoire de CO₂ (ETCO₂), une oxymétrie du

tissu cérébral (SctO₂), une saturation pulsée en oxygène (SpO₂) et une biochimie significativement moins bonnes par rapport au groupe contrôle. On peut aussi citer comme exemple, la méta-analyse de Loomba et al.¹³ qui comportait 655 853 patients. Dans cette étude, l'utilisation d'épinéphrine pour la prise en charge de l'arrêt cardiaque extra-hospitalier (ACEH) était associée à une augmentation significative du retour à une activité cardio-circulatoire spontanée (RACS) (odds ratio 2.86 ; p < 0.001) mais surtout à une augmentation significative du risque de mauvais résultats neurologiques au moment de la sortie de l'hôpital (odds ratio 0.51 ; p = 0.008).

Malgré ces nombreuses études, l'efficacité des catécholamines dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque n'a jamais été clairement démontrée et peu d'entre elles se sont intéressées à réduire leurs dosages. A l'heure actuelle, une seule étude a évalué des doses plus faibles d'épinéphrine et n'a pas retrouvé de différence significative entre des bolus d'1mg et de 0,5mg¹⁴. Il semblerait qu'il existe une fenêtre d'efficacité optimale concernant l'utilisation des vasoconstricteurs pendant la RCP. Les vasopresseurs devraient augmenter la pression de perfusion dans l'aorte au niveau le plus élevé possible sans provoquer d'hypoperfusion et d'ischémie cliniquement significatives dans les organes non vitaux.

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer l'impact de différents dosages d'épinéphrine (0.25 ; 0.5 et 1mg) sur la gazométrie artérielle lors de l'arrêt cardio-respiratoire sur un modèle expérimental porcin. Ce travail est une étude ancillaire d'un protocole de recherche qui vise à déterminer la dose minimale d'épinéphrine permettant d'obtenir une pression de perfusion coronarienne (PPC) suffisante (entre 15 et 20 mmHg) tout en minimisant l'altération de la microcirculation périphérique.

II. SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE :

A. Épidémiologie :

Chez l'adulte, les étiologies de l'arrêt cardiaque sont essentiellement représentées par des origines cardiovasculaires. Les autres causes correspondent notamment au choc circulatoire provenant de pathologies non cardiaques (en particulier l'embolie pulmonaire, l'hémorragie digestive ou les traumatismes), à la détresse ventilatoire et aux troubles métaboliques (dont les surdosages en médicaments). A l'aide du registre épidémiologique des arrêts cardiaques français (RéAC)¹⁵, Luc et al.¹⁶ se sont intéressés à l'épidémiologie de l'ACEH : l'incidence était de 61,5 pour 100 000 habitants par an, dont 63% d'hommes, l'âge médian était de 68 ans tout âge confondu (*versus* 69 ans chez les adultes âgés de 15 ans ou plus), la population pédiatrique (âgées de moins de 15 ans) représentait 1,8% et le taux de survie à 30 jours était de 4,9% [IC : 4,4 ; 5,4]. Ce taux augmentait à 10,4% [IC : 9,1 ; 11.7] lorsque la réanimation était immédiatement effectuée par un témoin lors de l'effondrement du patient. Parmi les ACEH, 75% étaient survenus à domicile et 12% dans des lieux publics. Environ la moitié s'est produit en présence d'un témoin et seulement 8% en présence d'une équipe médicale mobile. Parmi les ACEH d'origine médicale, une maladie cardiovasculaire était connue chez 43% des sujets, une maladie pulmonaire chez 13%, un diabète chez 13% et une fin de vie attendue (essentiellement cancéreuse) chez 5%. La principale cause de l'ACEH était représentée par une étiologie cardiaque. Malgré les progrès du traitement médical, le taux de survie reste très faible. Selon les études il varierait entre 5 et 10%¹⁷⁻¹⁹. De plus, à l'issue de la réanimation, l'ACR peut être responsable de comorbidités importantes, variables en fonction des délais de prise en charge. C'est pourquoi il représente un problème de santé publique majeur.

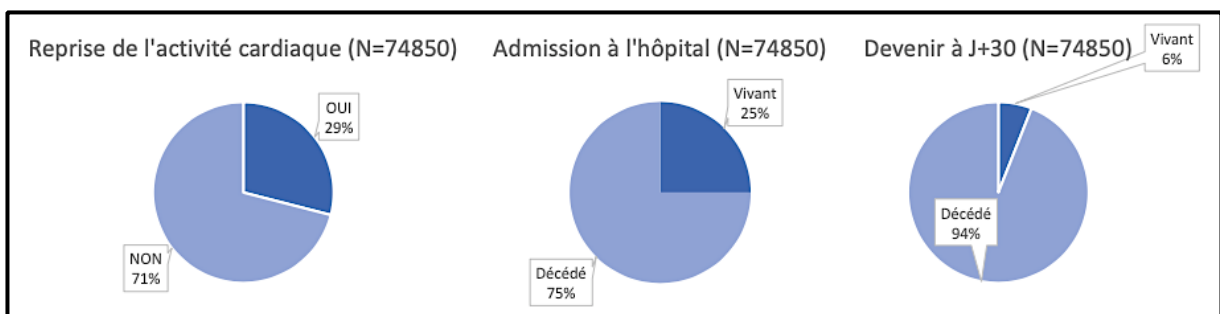


Figure 1 : Devenir du patient réanimé par SMUR - Statistiques RéAc [01.07.2011 - 31.08.2020]

B. Physiopathologie de l'arrêt cardiaque :

L'arrêt cardio-respiratoire représente un processus complexe caractérisé par la suppression brutale de toute activité circulatoire efficace aboutissant à l'arrêt de la perfusion des organes vitaux. Cette anoxie tissulaire est responsable en quelques minutes de lésions cellulaires, notamment cérébrales, rapidement irréversibles qui conditionnent en grande partie le pronostic. Le rythme cardiaque initial peut être « choquable » (fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire sans pouls), représentant jusqu'à 20% des cas pour lesquels la défibrillation s'impose. D'autre part, le rythme cardiaque peut être « non choquable » (asystolie, dissociation électromécanique ou rythme sans pouls, trouble conducteur de haut degré), représentant 80% des cas, pour lesquels la défibrillation est inefficace et n'est pas recommandée¹⁶.

C'est au cours de la phase de « no flow » que vont se constituer les premières lésions. En effet, l'ischémie induite par l'arrêt cardiaque initie rapidement une myriade de mécanismes pathogènes au niveau de l'homéostasie cellulaire. Le métabolisme anaérobie induit par l'ischémie prolongée entraîne la diminution de la synthèse d'adénosine-triphosphate (ATP) par l'interruption de la phosphorylation oxydative mitochondriale (principale fonction énergétique de la mitochondrie). Ainsi découle de ce phénomène une perte de l'intégrité de la membrane cellulaire aboutissant à une ouverture des canaux calciques, une chute du potentiel de membrane mitochondrial, une sortie de potassium et une entrée de sodium. Ces désordres métaboliques induisent, d'une part, la formation d'œdème cellulaire par entrée d'eau et, d'autre part, une augmentation de la concentration calcique intra-cytoplasmique responsable de lésions mitochondriales entretenant l'altération de la phosphorylation oxydative. Ceci a pour conséquences directs l'altération de la compliance myocardique et la majoration des dysfonctions associées. Cette surcharge calcique est aussi à l'origine de l'augmentation de la production de radicaux libres nocifs (anion super oxyde, peroxyde d'oxygène, radical hydroxyle) et, dans certaines circonstances, de l'activation de la voie pro-apoptotique médiée par la libération de médiateurs tels que le cytochrome C dans le cytosol ou la circulation générale (*Figure 2*). Ce flux ionique anormal se traduit aussi par une dépolarisation des neurones, libérant des neurotransmetteurs, dont certains sont délétères (p. ex., le glutamate active un canal calcique spécifique aggravant la surcharge intracellulaire de calcium).

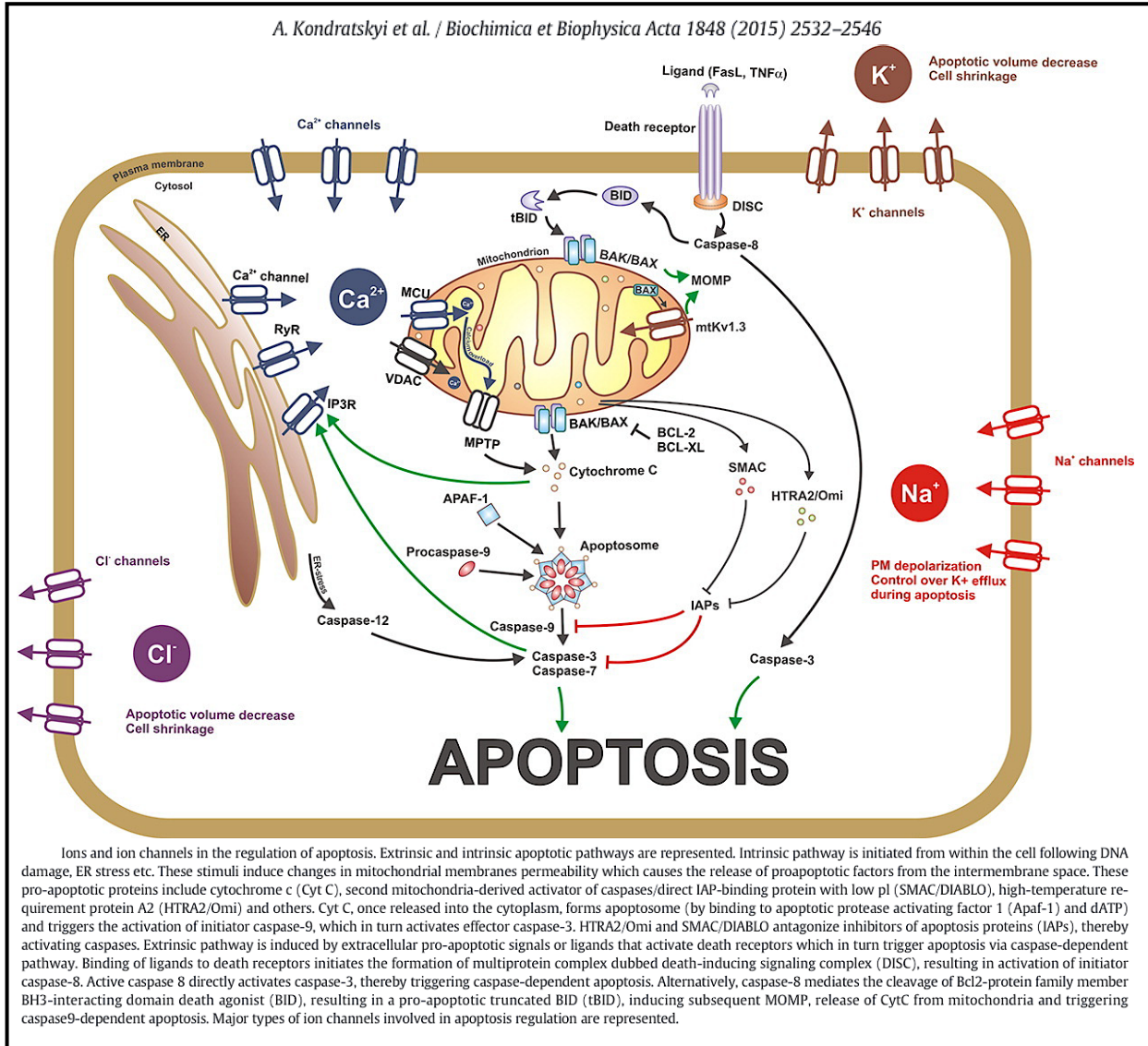


Figure 2

La phase de reperfusion, qu'elle soit due à la compression mécanique du massage cardiaque externe (phase de low flow) ou à la reprise d'un flux sanguin spontané, exerce également des effets délétères qui s'ajoutent aux effets propres de l'ischémie. Cela va se traduire, quelques heures après, par un tableau d'état de choc, d'hyperthermie et de désordres biologiques sévères. En l'absence de prise en charge adéquate, ce syndrome de reperfusion aboutit rapidement à un syndrome de défaillance multi-viscérale et au décès rapide. Ces lésions de reperfusion ont été décrites pour la première fois en 1960 par Jennings et al.²⁰. En situation d'anoxie vraie, la formation de radicaux libres ou d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) est limitée mais, dès la reprise d'une circulation, celle-ci va augmenter brutalement. Cette production, associée à la surcharge calcique et à la brusque variation de pH, va former des pores de transition de perméabilité mitochondriale. Il s'agit de canaux non sélectifs de la membrane mitochondriale

interne, qui sont des éléments clefs de la mort cellulaire, en découplant la chaîne respiratoire mitochondriale et en permettant l'afflux intracellulaires de substances pro-apoptotiques²¹.

La mort par nécrose et la perte de l'intégrité membranaire induisent secondairement une infiltration par les cellules inflammatoires qui implique notamment la voie du complément, la libération de cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha), et l'expression de molécules d'adhésion leucocytaires par les cellules endothéliales. Ceci s'ensuit par l'activation, le chimiotactisme et la séquestration des polynucléaires neutrophiles dans les viscères à l'origine du développement de la défaillance multi-viscérale. Cette activation de la réponse inflammatoire systémique participe également à l'apparition de troubles de la coagulation, générateurs de lésions endothéliales secondaires via la formation de thromboses, majorant la perte de l'intégrité vasculaire²². Parallèlement, d'un point de vue digestif, le bas débit, associé à la réponse inflammatoire systémique, pourrait être à l'origine d'une translocation bactérienne via les muqueuses altérée comme en témoigne les taux d'endotoxines plasmatiques retrouvés chez les sujets les plus sévèrement atteints²³. L'ensemble de ces désordres concourent ainsi au tableau de défaillance multi-viscérale. (Figure 3).

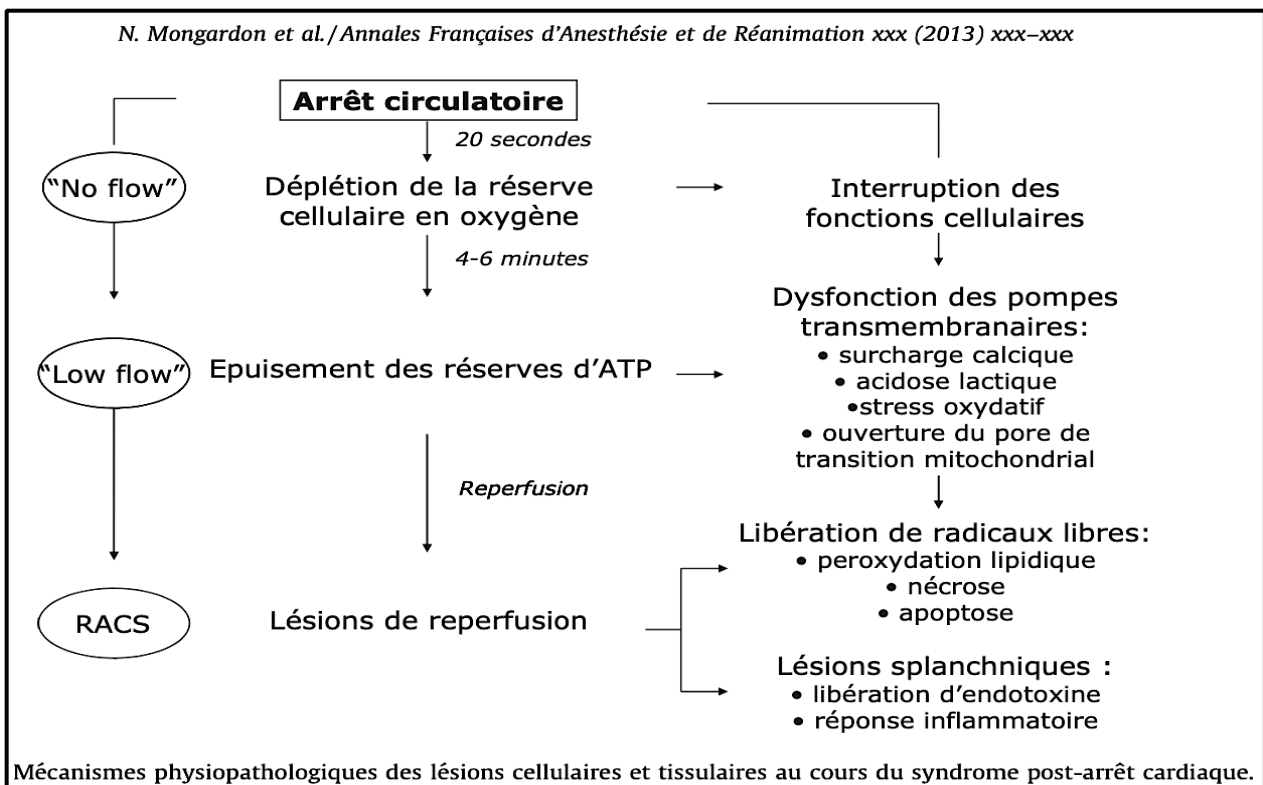


Figure 3

D'un point de vue cérébral, l'ischémie induite par l'arrêt cardiaque entraîne, dès la phase initiale, une souffrance directe avec altération de la membrane cellulaire. Ceci entraîne une perte de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et favorise l'apparition d'œdème cérébral vasogénique et cytotoxique. La diminution du débit de perfusion cérébrale induite par cette augmentation de pression intracrânienne est particulièrement nuisible pour le cerveau. Lors de la phase de reperfusion, il s'y associe une réduction du débit sanguin cérébral en rapport avec une majoration transitoire des résistances vasculaires. Ce phénomène, aggravé par le stress oxydant et la réponse inflammatoire, se traduit à moyen et à long terme par une morbi-mortalité importante, comme en témoigne le taux de survie avec peu ou sans séquelle habituellement situé aux alentours de 30%²¹. La majorité des patients réanimés avec succès souffre de dysfonctionnements cérébraux se manifestant par une vigilance altérée (allant d'une confusion légère au coma) ou par une épilepsie séquellaire²⁴. La défaillance multi-viscérale, qui découle de cet état de choc et des lésions d'ischémie-reperfusion systémiques, est responsable d'un taux de mortalité précoce important. Les lésions neurologiques anoxo-ischémiques entraîneraient à elles seules plus de la moitié des décès observés chez les patients initialement réanimés d'un arrêt cardiaque²¹.

C. Épinéphrine :

L'adrénaline ou épinéphrine est un neurotransmetteur et une hormone appartenant à la famille des catécholamines ayant des effets aussi bien sur les récepteurs alpha que bêta-adrénergiques. A faibles doses (inférieures à $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)²⁵, elle se fixe préférentiellement sur les récepteurs bêta-1 entraînant un effet inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positif et sur les récepteurs bêta-2 provoquant une vasodilatation, une hypotension artérielle, une dilatation des bronches et une relaxation du tractus digestif. A doses plus élevées, l'épinéphrine stimule à la fois les récepteurs alpha (majoritaires dans l'organisme) et bêta, aboutissant à une augmentation de la glycolyse dans le foie, une vasoconstriction (dominant la vasodilatation due aux récepteurs bêta-2) et une hypertension artérielle. Le cœur, ne possédant que des récepteurs bêta-1, répond de la même manière quelle que soit la dose d'épinéphrine (*Figure 4*).

Les premières utilisations de l'épinéphrine remontent au début des années 1960⁵. Elle est considérée aujourd'hui comme la drogue vaso-active de choix lors de la prise en charge d'un ACR. La vasoconstriction artériolaire induite par la stimulation alpha-adrénergique permet d'augmenter transitoirement la pression artérielle diastolique pendant la RCP, majorant le débit

coronarien et augmentant ainsi la chance d'un retour à une circulation spontanée^{1,8,26}. Cet effet n'est pas contesté, cependant et paradoxalement soit-il, cette reprise d'activité cardiaque n'est pas associée à une diminution de la survie à long terme ou à des résultats neurologiques favorables. Ceci pourrait être en partie expliqué par ses actions α -1 qui provoquent une réduction des perfusions tissulaires, largement indépendante du flux des gros vaisseaux. Dès la première dose d'épinéphrine, on retrouve une altération de la microcirculation cérébrale, due à la réduction du flux sanguin carotidien, augmentant ainsi la gravité de l'ischémie cérébrale pendant et après la RCP.²⁷

Nombreuses sont les études qui soutiennent cette hypothèse. Dans leur méta-analyse Shao, & Li¹, retrouvaient que l'administration d'épinéphrine était associée à une amélioration de la survie à court terme (RACS) mais n'était pas associée à une meilleure survie à la sortie de l'hôpital ou à une survie avec un pronostic neurologique favorable^{26,28}. Autre exemple, Kaji, et al²⁹ ont montré qu'une dose cumulée d'épinéphrine inférieure à 1,5 mg était prédictive d'un score de Glasgow normal (14-15), avec une sensibilité de 90,7% ([IC] 76,9% à 96,9%). Dans leur étude, Dumas et al.³⁰ retrouvaient que l'utilisation pré-hospitalière d'épinéphrine était systématiquement associée à une moindre chance de survie. Cette association défavorable mettait en évidence un effet de dose, persistait malgré les interventions post-réanimation et était observée quelle que soit la durée de la réanimation ou les interventions hospitalières effectuées.

En plus des lésions neurologiques induite par l'utilisation de l'épinéphrine, son utilisation n'est pas sans effets délétères sur le restant de l'organisme. Malgré ses effets bénéfiques immédiats sur la perfusion coronaire, l'épinéphrine par ses effets bêta augmente la consommation myocardique en oxygène, à l'origine d'une majoration des lésions ischémiques³¹⁻³³, mais aussi de la survenue d'une dysfonction myocardique post-ressuscitation^{34,35} expliquant en partie l'association entre les fortes doses d'épinéphrine et le nombre de chocs électriques nécessaires à la cardioversion. Enfin, des travaux récents suggèrent que l'épinéphrine pourrait avoir des effets immunomodulateurs et métaboliques indésirables comme stimuler l'apoptose des cardiomyocytes par l'activation de protéases appelées caspases^{36,37} ou favoriser la thrombogénèse via l'activation plaquettaire³⁸.

Classification and Properties of Adrenergic Receptor Subtypes

AR subtype	G-Protein coupling	Major signaling pathways	Major physiological effects	Selective agonists	Selective antagonists
α -1a	$G\alpha_q$	\uparrow PLC \rightarrow \uparrow Ca^{2+} , \uparrow PKC \uparrow PLA ₂ \rightarrow \uparrow Eicosanoids \uparrow Ca^{2+} channels \uparrow MAPK signals Regulation of K^+ channels	Vasoconstriction in blood vessels throughout the body (present primarily at sympathetic nerve synapses)	Phenylephrine Methoxamine <i>Oxymetazoline*</i>	Prazosin Doxazosin Terazosin <i>Tamsulosin</i> <i>Silodosin</i> <i>5-methylurapidil</i> <i>S (+)-niguldipine</i>
α -1b	$G\alpha_q$	\uparrow PLC \rightarrow \uparrow Ca^{2+} , \uparrow PKC \uparrow PLA ₂ \rightarrow \uparrow Eicosanoids \uparrow Ca^{2+} channels \uparrow MAPK signals Regulation of K^+ channels	Present in cardiac smooth muscle, causing positive inotropic effects and cardiac remodeling	Phenylephrine Methoxamine	Prazosin Doxazosin Terazosin <i>Sipiperone</i>
α -1d	$G\alpha_q$	\uparrow PLC \rightarrow \uparrow Ca^{2+} , \uparrow PKC \uparrow PLA ₂ \rightarrow \uparrow Eicosanoids \uparrow Ca^{2+} channels \uparrow MAPK signals Regulation of K^+ channels	Vasoconstriction primarily in cardiac arteries and aorta	Phenylephrine Methoxamine	Prazosin Doxazosin Terazosin <i>Tamsulosin</i> <i>Sipiperone</i>
α -2a	$G\alpha_i$; $G\alpha_o$	\downarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP, \downarrow PKA \uparrow K^+ channel activity \downarrow Ca^{++} channel activity	Presynaptic autoreceptors causing inhibition of NE release Present in brain, mediate the baroreceptor reflex in response to increased peripheral resistance	Clonidine <i>Guanfacine</i> <i>Oxymetazoline</i>	Yohimbine Idazoxan Atipamezole
α -2b	$G\alpha_i$; $G\alpha_o$	\downarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP, \downarrow PKA \uparrow K^+ channel activity \uparrow PI turnover and \uparrow Ca^{++} release from intracellular sites	Vasoconstriction in blood vessels (present at nonsynaptic sites)	Clonidine	Yohimbine Idazoxan Atipamezole <i>Imiloxan</i>
α -2c	$G\alpha_i$; $G\alpha_o$	\downarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP, \downarrow PKA \uparrow K^+ channel activity	Many CNS effects	Clonidine	Yohimbine Idazoxan Atipamezole <i>Rauwolscine</i>
β -1	$G\alpha_s$	\uparrow AC \rightarrow \uparrow cAMP, \uparrow PKA \uparrow Ca^{++} channel activity	Predominant receptor in cardiac smooth muscle mediating positive inotropic and chronotropic effects	Isoproterenol <i>Dobutamine</i>	Propranolol <i>Metaproterenol</i> <i>Atenolol</i> <i>Esmolol</i> <i>Betaxolol</i>
β -2	$G\alpha_s$; $G\alpha_i$	\uparrow AC \rightarrow \uparrow cAMP, \uparrow PKA \uparrow Ca^{++} channel activity	Predominant receptor in smooth muscles leading to relaxation (vasodilation, bronchodilation, uterine and GI muscle relaxation, etc)	Isoproterenol <i>Terbutaline</i> <i>Albuterol</i> <i>Salmeterol</i>	Propranolol <i>Butaxamine</i>
β -3	$G\alpha_i$; $G\alpha_i$	\uparrow AC \rightarrow \uparrow cAMP, \uparrow PKA \uparrow Ca^{++} channel activity	Predominant receptor mediating metabolic effects, particularly lipolysis in adipocytes	Isoproterenol <i>Mirabegron</i> <i>Amibegron</i> <i>Solabegron</i>	Propranolol SR 59230A

*Italicized drugs are selective for the denoted AR subtype, whereas non-italicized drugs are selective for all three subtypes within the major class of ARs (i.e.; phenylephrine is an agonist for all α -1 ARs, whereas oxymetazoline is selective for the α -1a AR but not the other two α -1 AR subtypes).

Figure 4

D. Lactate et acidose métabolique :

Le lactate est l'un des produits-clés de la production d'énergie lors de la glycolyse anaérobie. Cette voie glycolytique est un ensemble de réactions enzymatiques se déroulant dans le cytoplasme de toutes les cellules, où le glucose est converti en pyruvate puis en lactate sous l'action de la lactate déshydrogénase. Chaque cellule du corps humain a besoin d'énergie pour exécuter les processus métaboliques de base nécessaires au maintien de la vie. Cette énergie se présente généralement sous la forme de liaisons phosphate à haute énergie dans l'ATP. En phase aérobie et dans les cellules qui contiennent des mitochondries, le pyruvate est préférentiellement métabolisé en CO_2 et en H_2O , via le cycle de l'acide citrique et la phosphorylation oxydative, aboutissant à un rendement énergétique important. En phase anaérobie, la production de lactate est le seul moyen d'utiliser du glucose afin de produire de l'ATP. Le lactate est alors métabolisé de nouveau en pyruvate par la lactate déshydrogénase, puis en glucose par un processus appelé néoglucogénèse, qui est limité aux cellules du cortex hépatique (60%) et rénal (25 à 30 %), avec un rendement énergétique beaucoup plus pauvre (2 ATP *versus* 36 ATP) (Figure 5).

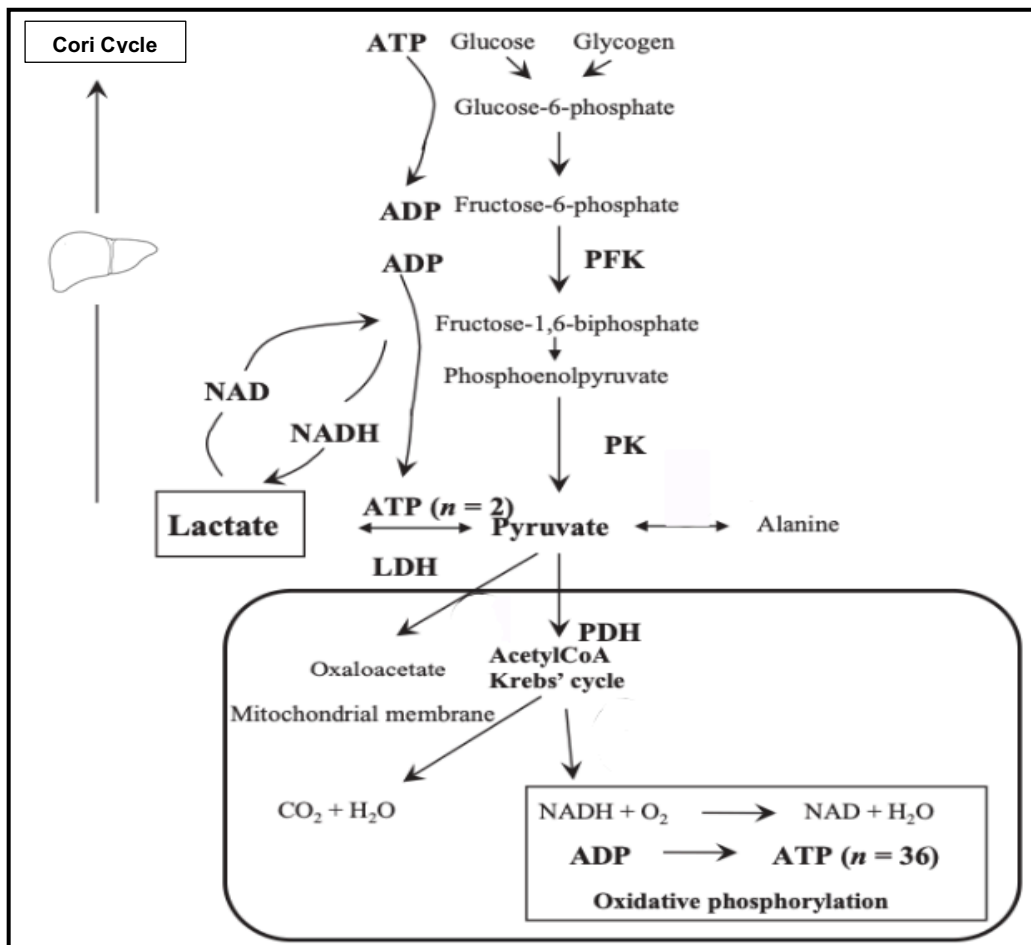


Figure 5 : Métabolisme du lactate

En condition physiologique, notre corps produit quotidiennement environ 1 500 mmol de lactate. Bien que tous les tissus puissent produire du lactate, la majeure partie est produite par les muscles (25%), par la peau (25%), par le système cérébral (20%), par le système digestif (10%) et par les érythrocytes (20%), qui sont dépourvus de mitochondrie³⁹. Cette capacité reflète le besoin énergétique et / ou l'importance métabolique élevés de ces tissus. Le lactate produit par les érythrocytes, à défaut de pouvoir être métabolisé, est relâché dans la circulation sanguine. A celui-ci, s'ajoute le lactate produit par les tissus qui dépasse la capacité de métabolisation. Habituellement, le taux sanguin se situe entre 0,5 et 1,5 mmol/L. En situation pathologique, lors de l'inadéquation entre la production et l'élimination du lactate, il se produit l'hyperlactatémie. Celle-ci s'associe le plus souvent à une acidose métabolique liée à l'accumulation d'ions hydrogènes issus de l'hydrolyse de l'ATP en ADP et qui ne sera plus utilisé dans le processus mitochondrial.

L'intégrité de la fonction cellulaire dépend donc d'une alimentation adéquate en oxygène. Lors de maladies aiguës sévères telles qu'un arrêt cardiaque, il existe une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène, à l'origine d'une hypoxie tissulaire qui, si elle perdure, aboutira à la mort cellulaire. Habituellement, l'augmentation du lactate sanguin reflète les perturbations de l'oxygénation tissulaire (concept de dysoxie cellulaire) qui contribuent de manière importante à la dysfonction d'organes chez le patient critique.

L'acidose métabolique lactique a été systématiquement associée à la morbi-mortalité dans un large éventail d'états pathologiques pendant de nombreuses années. Dès les années 1970, Weil et Afifi⁴⁰ trouvaient déjà une corrélation entre hyperlactatémie et mortalité qui approchait 90% lorsque le taux de lactate était supérieur à 8 mmol/L. S'en est suivi de nombreuses études confirmant l'intérêt de la lactatémie comme marqueur pronostique indépendant chez le patient critique. Comme nous le montre Wang et al.⁴¹, il existerait une association inverse presque linéaire entre le niveau de lactate et le taux de survie post-arrêt cardiaque après ajustement sur les facteurs confondants. Ainsi, une valeur initiale de lactate supérieure 5 mmol/L ou un pH inférieur à 7,0 seraient indépendamment associés à une mortalité précoce après un ACEH réanimé⁴². De la même façon, un taux élevé à l'admission à l'hôpital de lactate artériel chez les survivants d'un ACEH ayant présentés une fibrillation ventriculaire serait associé à une récupération neurologique fonctionnelle défavorable⁴³. Des résultats similaires étaient retrouvés dans l'étude de Seeger et al.⁴⁴ où un niveau de lactate supérieur à 6,94 mmol/L était associé à de mauvais résultats neurologiques ; ou dans l'étude de Kaji, et al²⁹ où des niveaux de

lactate inférieurs à 5 mmol/L étaient prédictifs d'un score de Glasgow normal (14-15), avec une sensibilité de 90,7% (intervalle de confiance à 95% [IC] 76,9% à 96,9%). Par ailleurs, d'après Ellef et al.⁴⁵, lors d'une RCP prolongée, la diminution progressive du pH cérébral est parallèle à la diminution progressive du pH artériel. Des résultats similaires étaient retrouvés dans l'étude de Shapiro et al.⁴⁶, où aucun changement du pH cérébral n'avait été observé lorsque le pH artériel était supérieur à 7,2 mais le pH cérébral s'était avéré diminuer lorsque le pH artériel tombait en dessous de 7,08.

Outre le pic plasmatique de lactate, certains indices cinétiques comme la durée d'élévation au-dessus d'une valeur seuil ou encore la rapidité de sa clairance sont également d'importants facteurs prédictifs de mortalité hospitalière précoce et tardive chez l'adulte⁴⁷ comme chez l'enfant⁴⁸, mais sont aussi liés au pronostic neurologique chez les patients ayant présentés un arrêt cardiaque.⁴⁹ Tous ces éléments font du lactate l'un des outils essentiels au monitoring du patient critique en médecine d'urgence et en réanimation.

E. Pression partielle en CO₂ en fin d'expiration – PETCO₂ :

La capnographie consiste en la mesure non invasive et continue de la concentration en CO₂ expirée dans le temps. Elle fournit des informations sur la production de CO₂, la perfusion et la ventilation pulmonaire ou encore l'élimination du CO₂. Elle est utilisée depuis les années 1980 en anesthésie dans les blocs opératoires français et elle est même devenue obligatoire par décret du 5 décembre 1994. L'ETCO₂ ou End-Tidal CO₂ correspond à la mesure de la pression partielle en CO₂ en fin d'expiration. Elle est le reflet de la concentration alvéolaire en CO₂ ce qui en fait un indicateur rapide, peu coûteux et non invasif du statut métabolique en situation d'urgence. Ses valeurs habituelles sont de l'ordre de 35 à 40 mmHg. Son utilisation en médecine d'urgence, plus récente, à l'aide d'un capnomètre utilisant la spectrophotométrie infrarouge est largement employée et adaptée au milieu pré-hospitalier. Ses applications sont multiples. L'utilisation de l'ETCO₂ permet notamment de s'assurer du bon placement de la sonde d'intubation, d'adapter la ventilation mécanique, d'évaluer de manière indirecte le débit cardiaque et de surveiller l'efficacité de la RCP. L'ETCO₂ représente également un indicateur précoce de RACS. Les lignes directrices actuelles de l'American Heart Association (AHA) recommandent l'utilisation de la capnographie dans les soins cardiovasculaires d'urgence.

Lors d'une défaillance circulatoire, comme dans l'arrêt cardiaque, l'ETCO₂ a un intérêt pour l'évaluation hémodynamique du fait de sa corrélation quasi-linéaire avec le débit cardiaque^{50,51}. En effet, durant la phase de no flow, le flux artériel pulmonaire est nul et ne permet pas de transporter et d'éliminer le CO₂ produit dans les tissus. Lorsque les manœuvres de réanimation sont efficaces, il existe une augmentation du flux sanguin capillaire et donc de CO₂ expiré. Les valeurs de l'ETCO₂ auront donc tendance à augmenter légèrement de manière parallèle. Lors d'un retour à une circulation spontanée, ces valeurs vont augmenter de manière significative, atteignant alors des niveaux comparables à ceux avant l'arrêt cardiaque. Le monitoring de la capnographie est donc considéré comme utile pour évaluer l'efficacité des manœuvres de réanimation et identifier la survenue d'un RACS⁵².

De plus, l'ETCO₂ peut avoir un intérêt pronostique. Il a été observé qu'il n'y a pas de survie pour une PETCO₂ inférieure à 5 mmHg et que des valeurs plus élevées de PETCO₂ pendant et après la RCP, étaient associées à un meilleur pronostic.⁵³ Une autre étude clinique, menée par Sanders et al.⁵⁴, rapportait que les patients présentant un RACS avaient une ETCO₂ moyenne supérieure à 10 mmHg. Ceci est en accord avec l'étude de Levine et al.⁵⁵ qui rapportait déjà en 1997 qu'un niveau d'ETCO₂ inférieur ou égal à 10 mmHg pendant 20 minutes était associé à 100% de mortalité lors d'un arrêt cardiaque. La cinétique de l'ETCO₂ peut aussi avoir son intérêt pronostique comme dans l'étude de Lui et al.⁵⁶ qui confirme que les patients en arrêt cardiaque pour lesquels est rapportée une augmentation d'au moins 10 mmHg pendant la RCP sont très susceptibles d'atteindre un RACS. De la même façon, Eckstein et al.⁵⁷ retrouvent qu'une ETCO₂ initiale supérieure à 10 mmHg lors d'un ACEH est associée à un taux de RACS presque cinq fois plus élevé et qu'une diminution d'ETCO₂ de plus de 25 % lors de la RCP est associée à une augmentation de la mortalité.

Certaines études⁵⁸ ont remis en question l'utilisation de l'ETCO₂ lors de l'arrêt cardiaque du fait de l'utilisation de catécholamines. Les arguments mentionnés étaient que l'épinéphrine, par ses effets vasoconstricteurs, entraîne un shunt dans le système vasculaire pulmonaire et l'augmentation de la post-charge, à l'origine d'une diminution du débit sanguin pulmonaire, diminuant ainsi l'ETCO₂. Ces résultats ont été infirmés par Callahan et al.⁵⁹ qui rapportaient que, même s'il est possible que l'administration d'épinéphrine puisse diminuer les pressions de CO₂ en fin d'expiration lors d'un arrêt cardiaque, elle le fait de manière imprévisible chez des patients individuels et n'élimine donc pas la valeur prédictive de cette mesure. La capnographie

reste donc un indice peu invasif et fiable avec des valeurs pronostique, diagnostique et thérapeutique élevées lors de la réanimation cardio-pulmonaire.

F. Différence alvéolo-artérielle en oxygène :

Nous connaissons les dangers d'une hypoxie tissulaire prolongée et l'optimisation des paramètres macro-circulatoires lors de l'arrêt cardiaque n'est pas toujours suffisante pour enrayer l'évolution vers une défaillance d'organe. Nous avons vu précédemment que l'épinéphrine, par ses effets alpha-adrénérgiques, favoriserait l'atteinte microcirculatoire. Si d'une part, l'apparition d'une acidose métabolique lactique reflète de manière importante la dysoxie périphérique, l'évaluation de l'efficacité des échanges gazeux pulmonaires est aussi un bon indicateur de l'atteinte tissulaire⁶⁰. L'un des principaux paramètres estimant l'oxygénation sanguine est la différence entre la pression partielle en oxygène (P_{aO_2}) et la pression partielle de l'oxygène dans les alvéoles (PAO_2). En pratique clinique, la P_{aO_2} est facilement mesurée par l'analyse du gaz du sang artériel, alors qu'on ne peut estimer la PAO_2 que par la mesure directe de la pression partielle en oxygène dans l'air expiré ou par le calcul de la PAO_2 à partir de l'équation des gaz alvéolaires. Les échanges gazeux entre l'air des alvéoles et le sang n'aboutissent jamais à un rendement de 100%, c'est pourquoi la pression partielle artérielle en oxygène (P_{aO_2}) est toujours inférieure à celle alvéolaire (PAO_2). La différence alvéolo-artérielle en oxygène, notée $P(A-a)O_2$ ou $AaDO_2$, est la différence entre la PAO_2 calculée via l'équation des gaz alvéolaires, et la P_{aO_2} mesurée.

Formule de calcul de la différence alvéolo-artérielle en oxygène :

$$AaDO_2 = PAO_2 - PaO_2$$

$$PAO_2 = PIO_2 - PaCO_2/R = (PB - PH_2O) * FIO_2 - (PaCO_2/R)$$

Dans laquelle :

- PIO_2 représente la pression en oxygène de l'air inspiré en mmHg ;
- PB représente la pression atmosphérique, soit 760 mmHg au niveau de la mer ;
- PH_2O représente la pression de la vapeur saturante de l'eau, 47 mmHg ;
- FIO_2 représente la fraction inspirée en oxygène, soit 21% en air ambiant ;
- $PaCO_2$ représente la pression partielle en CO_2 , physiologiquement aux alentours de 40mmHg ;
- R représente le quotient respiratoire ou la fraction des échanges gazeux, correspondant à 0,8.

C'est le tout premier paramètre défini pour évaluer l'efficacité des échanges gazeux. Les valeurs physiologiques chez un sujet jeune et sain sont inférieures à 10 mmHg (variant de 5 à 20 mmHg). Bien que le gradient d'oxygène alvéolo-artériel soit affecté par plusieurs paramètres physiologiques et pathologiques, le shunt pulmonaire est l'un des facteurs les plus influençant. Des études antérieures⁶¹⁻⁶³ ont démontré que, dans le cadre de la réanimation cardiaque, l'épinéphrine pourrait avoir un effet négatif sur les échanges gazeux pulmonaires, avec notamment l'apparition de shunt pulmonaire ayant pour conséquences une réduction de la PaO₂ et une augmentation de la PaCO₂.

G. Recommandations Actuelles :

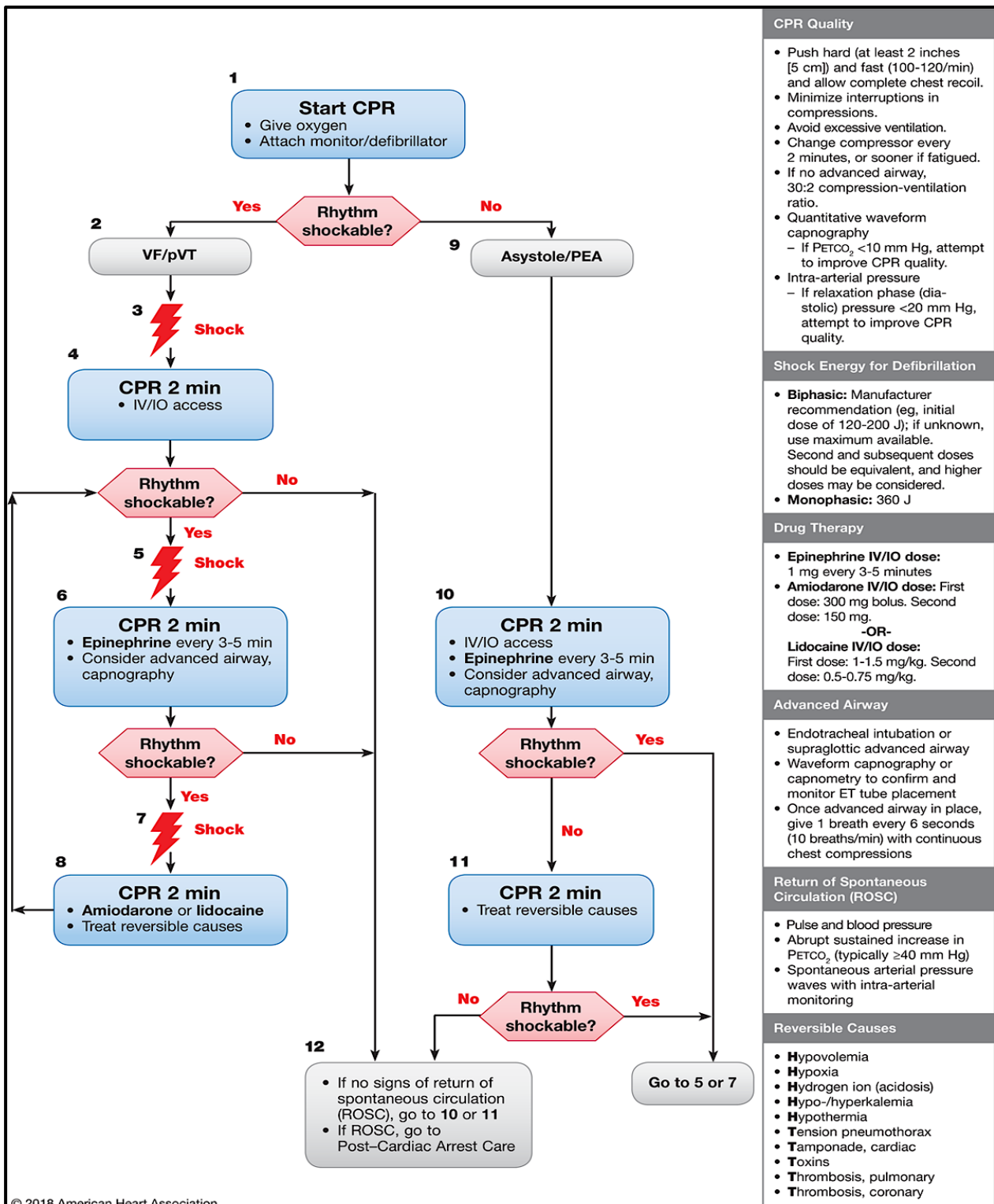


Figure 6 : Algorithme de prise en charge de l'ACR selon l'AHA mis à jour en 2018.

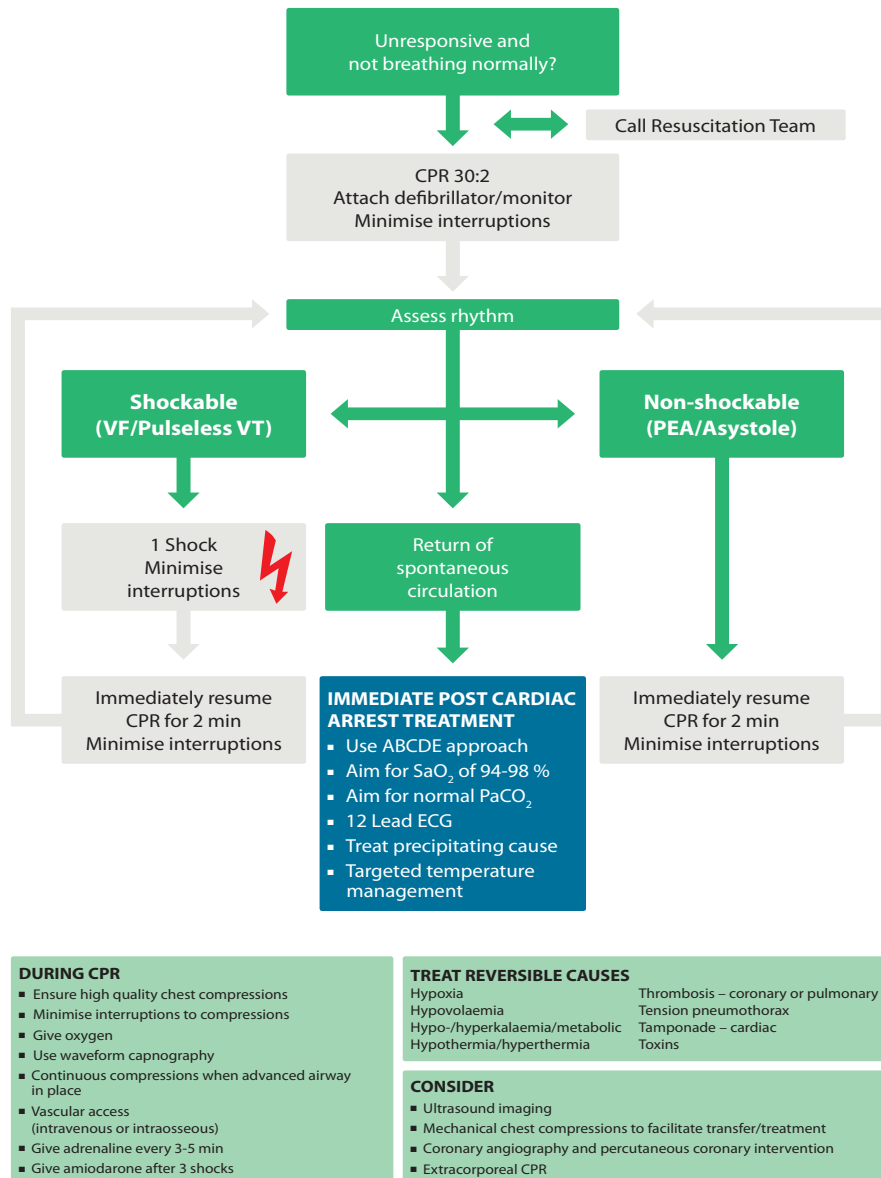


Figure 7 : Algorithm de prise en charge de l'ACR selon l'ERC d'après les dernières recommandations internationales publiées en 2015.

III. EXPERIMENTAL STUDY:

A. ABSTRACT:

Background: International recommendations advise to administer 1 mg of epinephrine every three to five minutes during advanced life support, but the optimal dose of epinephrine remains unknown. Lactate plasma level and pH are indicative of tissue hypoperfusion and associated with prognosis of critically ill patients. The main objective of this study was to describe the impact of different lower doses of epinephrine on acid-base status during CPR.

Methods: Fifteen *Landrace* pigs were randomized to receive 0.25mg, 0.5mg or 1mg of epinephrine every five minutes. Cardiac arrest was induced by ventricular fibrillation and maintained throughout the experiment. After five minutes of no flow, automated cardiopulmonary resuscitation (CPR) was initiated for thirty minutes. Arterial gases were collected and analyzed during CPR at T₀, T₅, T₁₇ and T₃₂.

Results: No significant differences between groups were observed in the basal values of blood gases. After cardiopulmonary resuscitation (T₃₂), the differences observed for all measurements remained non-significant between the groups 0.25, 0.5 and 1mg : pH [7.25; 7.18; 7.06 (p=0.65)], pO₂ [279; 235; 111 (p=0.24)], pCO₂ [28; 28; 52 (p=0.68)], HCO₃⁻ [10.5; 10.3; 12.4 (p=0.59)], lactate [10.6; 9.1; 9.5 (p=0.64)], ETCO₂ [18; 16; 12 (p=0.93)], SpO₂ [92; 91; 69 (p=0.26)], T°C [39.2; 39.1; 38.5 (p=0.21)], hemoglobin [12.3; 13.2; 12.5 (p=0.70)], sodium [137; 139; 139 (p=0.65)], potassium [6.3; 5.5; 5.9 (p=0.40)] and alveolar–arterial gradient in O₂ (Aa-G) [394; 443; 546 (p=0.42)]. There were also no significant differences in any of the parameters between the 1mg epinephrine group and the groups receiving less than 1mg epinephrine. We observed the appearance of acidemia during CPR, which seemed to increase as the dose of epinephrine was higher [pH delta relative T₃₂ - T_B: -2.85%; -3.23%; -4.47% (p=0.65)].

Conclusion: The reduction in the dose of epinephrine administered during CPR was not significantly associated with a difference in arterial blood gases but higher epinephrine doses seem to increase acidemia in a pig model of prolonged cardiac arrest.

Keywords: Acid-base status, Blood gases, Cardiopulmonary resuscitation, Epinephrine, Lactate.

B. INTRODUCTION:

Epinephrine has been used in cardio-pulmonary resuscitation (CPR) for decades⁵. Cardiac arrest could represent more than 3 million deaths worldwide, including 420,000 cases in the United States and 275,000 cases in Europe each year^{1,2}. European and American recommendations advise to administer 1mg every three to five minutes during advanced life support^{3,4,64}. Lately it has been subject to controversy as epinephrine might be associated to poor neurological outcome^{11,65}. Nevertheless, most studies concede that epinephrine is essential to achieve return of spontaneous circulation (ROSC) but without better long term survival^{7,9,10,66}. These results could be explained by the adverse effects of alpha-adrenergic stimulation causing a reduction in tissue perfusion. Ideal epinephrine dosage to balance between neurological impairment and achieving ROSC has not yet been found. Low pH and high lactate levels are linked to poor survival after cardiac arrest⁴⁰⁻⁴³. Lactates levels are proof of a mismatch between need and delivery of oxygen to all organs. Blood gas and lactate are not measured routinely during an ongoing CPR. As optimal dose of epinephrine during CPR is undefined, the aim of our study was to compare, on a pig model, blood gases and lactate during CPR with standard epinephrine dose and compare it to lower epinephrine doses.

C. MATERIAL AND METHOD:

1) Ethical Statement:

This study was approved by the Nancy University Ethics Committee for Animal Experimentation (APAFIS number 2019081910551467 V3). European Community Standards on the Care and Use of Laboratory Animals were respected for the care and sacrifices of all animals in our study.

2) Surgical Preparation:

For this study we used 15 male Landrace pigs weighing between 45.4 to 66.3 kg. Selected animals had free access to water but observed a one night fast, before the experiment. An intramuscular injection of ketamine (15 mg.kg⁻¹, Ketalar, Parke-Davis, Courbevoie, France) and midazolam (0.1 mg.kg⁻¹, Hypnovel; Produits Roche, Neuilly sur Seine, France) was administered as premedication. The experiment was conducted under general anaesthesia induced on the right auricular vein by an intravenous bolus of propofol (1 mg.kg⁻¹, Propofol-lipuro 1%, B. Braun, Melsungen AG, Germany). After intubation, (TeleflexIsis 7.5 I.D. mm, Teleflex Medical, Athlone, Ireland) animals were mechanically ventilated by Monnal T60 (Air Liquide, Antony, France) in assisted-controlled mode with a tidal volume of 10mL.kg⁻¹ and a respiratory rate of 15 with 21% of oxygen. A perfusion of sufentanil (0.2 µg.kg⁻¹.min⁻¹, Sufentanil, Mylan, Canonsburg, Pennsylvania, USA), propofol (7 mg.kg⁻¹.h⁻¹, propofol-lipuro 2%, B. Braun Melsungen AG, Germany) and cisatracurium (0.9 mg.kg⁻¹.h⁻¹, Nimbex, GlaxoSmithKline, Brentford, Middlesex, UK) maintained general anaesthesia. A saline perfusion (NaCl 0,09%) was administered during the preparation phase. Temperature was also controlled during the experiment to assure normothermia. Animals were monitored by a five-lead electrocardiogram, SpO₂ measured on the tail and EtCO₂ using the Monnal system on the intubation probe (Irma CO₂ probe monnal, Masimo Corporation CA, USA). Neck and femoral vessels were then dissected to insert an introducer in the right internal jugular vein and in the right femoral artery (Percutaneous sheath intoducer Arrow®, Teleflex, USA). A pigtail catheter with a pressure sensor (5F Scisence Coactive pigtail tip pressure catheter, Transonic System, New York, USA) was inserted in the right internal jugular vein down to the right ventricle. Position of the probe was controlled by the pressure wave form. A pressure sensor (Millar Mikro-Tip®) was also inserted in the femoral artery up to the descending thoracic aorta. Carotid blood flow was measured in the right carotid artery with a transit time flow probe (Transonic Systems Inc, USA). NIRS sensors were secured after shaving the fore-head region for the cerebral sensor and the posterior left leg for the peripheric sensor. (Masimo SET O₃ Sensor, Masimo Corporation CA, USA and Inspectra StO₂ sensor thenar Model 1615, Hutchinson Technology Inc, Hutchinson, MN 55350 USA). The head remained in standard horizontal supine position during the protocol. To avoid clotting, before starting the recording, a bolus of 10 UI.kg⁻¹ of unfractionated heparine was given (Heparine Sodique Choay, Sanofi-Aventis, Paris, France). All models benefited from a thirty minutes pause for baseline measurements.

3) Measured Parameters:

All hemodynamic data was recorded by IOX software at a 100Hz rate. NIRS, EtCO₂, blood gas, lactate were recorded as described by the protocol (*Figure 1*). The gasometric parameters were collected on the right femoral artery, by a dedicated operator throughout the experiment. Arterial blood gas and hemoglobin levels were assessed in an acid–base and co-oxymeter analyzer (VetStat™, IDEXX Laboratories, France). Lactate concentrations were determined using a Statstrip Lactate Xpress Meter (Nova Biomedical, Flintshire, UK). The alveolar-arterial gradient was calculated using the following equation: $Aa-G = PAO_2 - PaO_2$ where $PAO_2 = PIO_2 - PaCO_2/R = (PB - PH_2O) * FIO_2 - (PaCO_2/R)$. PIO_2 represents the oxygen pressure of the inspired air. PB represents the atmospheric pressure, at sea level, 760 mmHg. PH_2O is the saturating vapor pressure of water, 47 mmHg. FIO_2 represents the inspired fraction of oxygen. $PaCO_2$ is measured by blood gases. R is the respiratory quotient, normally 0.8.

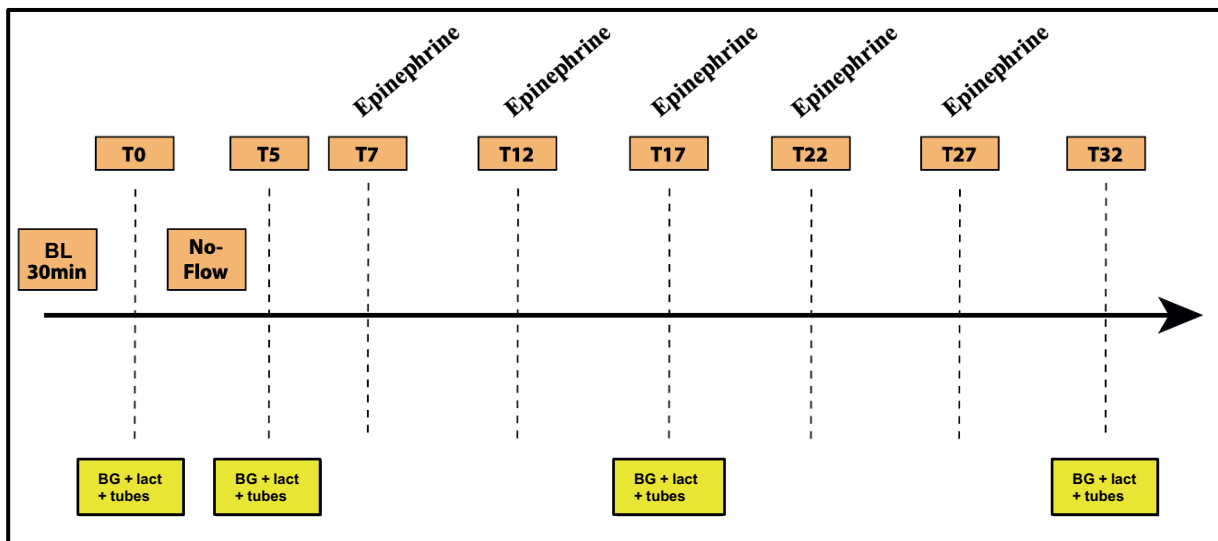


Figure 1 : The experimental protocol and timeline. (BG = Blood Gas; Lact = Lactate)

4) **Experimental Protocol:**

The mechanical compression device, a LUCAS™ (Physio-control, Lund, Sweden) was placed around the animal. The position was controlled and then secured. Ventricular fibrillation was induced by three 9V batteries delivering direct current via a pacing wire inserted in the right ventricle. Cardiac arrest (T_0 time) was defined as systolic blood pressure below 25 mmHg. Ventilation was stopped and five minutes of no-flow started. Then, compression were started at a rate of 100 per minute and ventilation was resumed as recommended by the European Resuscitation Council^{4,64} (100 % oxygen fraction, respiratory rate 10/min, tidal volume 10 mg.kg⁻¹, peep 0). After two minutes of compression the first bolus of epinephrine (Adrenaline, Aguetant, Lyon, France) was administered and flushed by 10 mL of saline solution according to the randomized group 0.25; 0.5 and 1mg of epinephrine. Epinephrine was administered every five minutes. Each bolus, in each randomised group was dissolved to inject 1mL. After 32 minutes of resuscitation, pigs were defibrillated with 200 J biphasic shock. Up to five shocks were delivered. If ROSC was achieved, ten minutes of data were recorded. Animals were then sacrificed with a phenobarbital injection of 0,1 mg.kg⁻¹ (Exagon®, Axience, Pantin, France). An autopsy was performed to assess lung injuries. Randomization was computer generated, and animals were randomized in three groups: 0.25mg, 0.5mg or 1mg of epinephrine.

5) **Main Objective:**

- Describe the impact of different doses of epinephrine (0.25; 0.5 and 1 mg) on acid-base status during CPR.

6) **Secondary Objectives:**

- Describe the impact of different lower doses of epinephrine on the ROSC.
- Describe the impact of different lower doses of epinephrine on electrolyte concentration during CPR.
- Describe the impact of different lower doses of epinephrine on ventilatory criteria during CPR.

7) Statistical Analysis:

Continuous variables are expressed as median (minimum; maximum) and percentage (%) for categorical variables. Wilcoxon's test was used to compare continuous variables of two groups and a Kruskal-Wallis test for comparison of three groups. Fisher's exact test was used to compare categorical variables. For each value we have calculated the absolute and relative delta: the difference of the median values between the basal values and T₃₂. Δ relative (%) = (Values at Tx - Values at BL) / (Value at BL). Δ absolute = (Values at Tx - Values at BL). This work is an ancillary study of a larger research protocol which aims to determine the minimum dose of epinephrine to obtain a sufficient coronary perfusion pressure (between 15 and 20 mmHg) while minimizing the alteration of peripheral microcirculation. Differences in acid-base status was not the primary endpoint of the study from which these data were derived. Therefore, the number of subjects included was not calculated to show this difference.

D. RESULTS:

A total of 15 male Landrace pigs weighing between 45.4 to 66.3 kg were used and analyzed in our experimental protocol. Five pigs were randomized in each group.

No significant differences between groups (0.25; 0.5 and 1mg) were observed in the basal values (BL) of blood gases: pH (p=0.51), pO₂ (p=0.30), pCO₂ (p=0.53), HCO₃⁻ (p=0.33), lactate (p=0.52), SpO₂ (p=0.087) and temperature (p=0.46). After CPR (T₃₂), the differences observed for all of these measurements remained non-significant between the groups: pH (p=0.65), pO₂ (p=0.24), pCO₂ (p=0.68), HCO₃⁻ (p=0.59), lactate (p=0.64), SpO₂ (p=0.26), temperature (p=0.21) (*Table 1*). There were also no significant differences between the 3 groups for ETCO₂, heart rate, hemoglobin, sodium, potassium and arterial alveolar gradient in the basal values (BL) or after CPR (T₃₂) (*Appendix 1*).

We didn't find any significant differences in any of the parameters between the 1mg epinephrine group and the groups receiving less than 1mg epinephrine at T₃₂: pH (p=0.42), pO₂ (p=0.099), pCO₂ (p=0.39), HCO₃⁻ (p=0.42), lactate (p=0.66), SpO₂ (p=0.12), temperature (p=0.078), ETCO₂ (p=0.79), Aa-G (p=0.21), hemoglobin (p=0.98), sodium (p=0.38) and potassium (p=0.53). Also, between the 0.25 mg and 0.5 mg; 0.25 mg and 1 mg or 0.5 mg and 1 mg groups (*Table 2*).

		Epinephrine 0.25 mg	Epinephrine 0.50 mg	Epinephrine 1 mg	p-value
		(n=5)	(n=5)	(n=5)	Global**
pH	Baseline	7.38 (7.31 ; 7.47)	7.42 (7.38 ; 7.43)	7.39 (7.35 ; 7.49)	0.51
	T32	7.25 (6.93 ; 7.27)	7.18 (7.16 ; 7.55)	7.06 (6.94 ; 7.33)	0.65
pO2	Baseline	96 (88 ; 194)	119 (99 ; 160)	102 (96 ; 143)	0.30
	T32	279 (81 ; 432)	235 (129 ; 411)	111 (72 ; 366)	0.24
pCO2	Baseline	52 (40 ; 60)	49 (47 ; 51)	49 (42 ; 53)	0.53
	T32	28 (21 ; 59)	28 (12 ; 41)	52 (21 ; 75)	0.68
HCO3-	Baseline	27.2 (26.4 ; 29.4)	27.7 (26.8 ; 29.4)	27 (26.6 ; 28.4)	0.33
	T32	10.5 (8.5 ; 11)	10.3 (9.4 ; 13.7)	12.4 (8.8 ; 19.6)	0.59
Lactate	Baseline	1 (0.75 ; 2.3)	1.4 (1 ; 1.8)	1.7 (1.2 ; 2.4)	0.52
	T32	10.6 (7.5 ; 12)	9.1 (9 ; 11)	9.5 (5.4 ; 12)	0.64
SpO2	Baseline	96 (94 ; 97)	97 (93 ; 97)	99 (95 ; 100)	0.087
	T32	92 (70 ; 96)	91 (40 ; 98)	69 (61 ; 93)	0.26
T°C	Baseline	39.4 (39.1 ; 39.6)	39.3 (38.9 ; 40.6)	38.8 (38.2 ; 40.8)	0.46
	T32	39.2 (38.8 ; 39.6)	39.1 (38.7 ; 40)	38.5 (37.9 ; 40.7)	0.21

Table 1 : Analysis of changes in blood gases after epinephrine injection
Variables are described in median (minimum; maximum).

**p-value of the Kruskal-Wallis exact test

Values at T32	p-value			
	0.25 mg vs. 0.50 mg*	0.25 mg vs. 1 mg*	0.50 mg vs. 1 mg*	< 1 mg vs. 1 mg*
pH	0.89	0.79	0.28	0.42
pO2	1.00	0.22	0.15	0.099
pCO2	1.00	0.59	0.38	0.39
HCO3-	0.64	0.28	0.84	0.42
Lactate	0.38	0.54	0.97	0.66
Spo2	0.81	0.087	0.39	0.12
T°C	0.95	0.15	0.17	0.078
ETCO2	0.97	1.00	0.64	0.79
Aa-G	1.00	0.42	0.22	0.21
Hemoglobin	0.34	0.84	0.88	0.98
Sodium	0.86	0.44	0.64	0.38
Potassium	0.31	0.25	1.00	0.53

Table 2: Differences in values between each group

*p-value of the Wilcoxon exact test.

Concerning the acid-base status more specifically, pH was normal at the beginning of the experiment (BL): 7.38 (7.31; 7.47) for the 0.25 mg group; 7.42 (7.38; 7.43) for the 0.5 mg group and 7.39 (7.35; 7.49) for the 1 mg group. We observed the appearance of acidosis for all the groups at T₃₂: 7.25 (6.93; 7.27) for the 0.25 mg group; 7.18 (7.16; 7.55) for the 0.5 mg group and 7.06 (6.94; 7.33) for the 1 mg group (*Table 1*). There even seems to be a tendency to acidosis especially as the epinephrine dose was higher with a relative delta (%) of pH between BL and T₃₂ of -2.85 (-5.2; -1.62); -3.23 (-3.5; 1.62); -4.47 (-5.83; -1.36) respectively for the 0.25; 0.5 and 1 mg groups (p=0.65) (*Figure 2*). We observed similar results with the lactate level with the appearance of hyperlactatemia during the experiment with a median at T₃₂ of 10.6 mmol/L (7.5; 12); 9.1 mmol/L (9; 11); 9.5 mmol/L (5.4; 12) for the 0.25; 0.5 and 1 mg groups (p=0.64) (*Table 1*). There seems to be an inversely proportional trend in the relative delta (%) of the lactate with values of 650 (361; 1500); 543 (406; 1000); 459 (125; 823) for these same groups (p=0.58) (*Figure 3*).

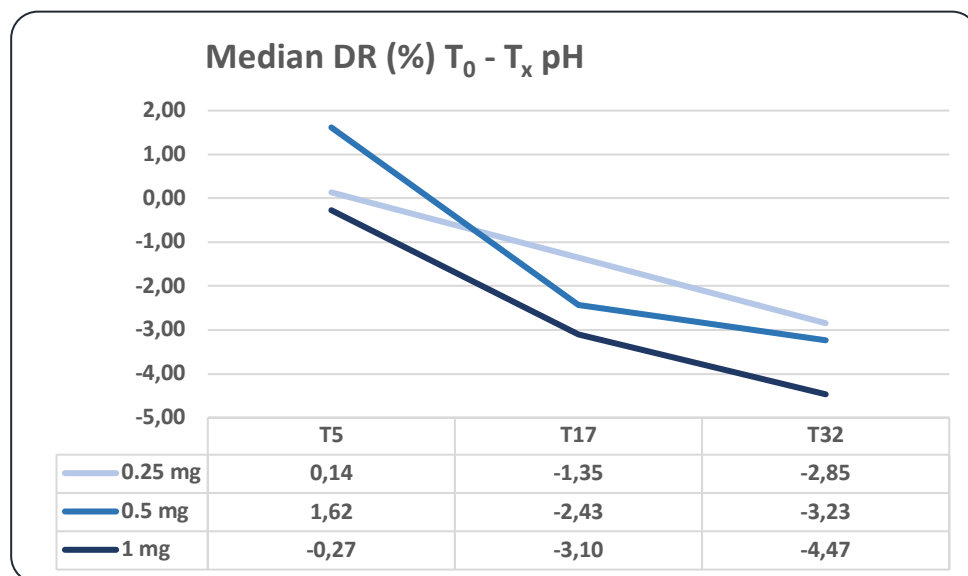


Figure 2: DR (Δ relative) = (Values at Tx - Values at BL) / (Value at BL). Median of the differences of pH between the value at T(x) and the baseline value expressed as a percentage. No significant differences between each group. p-value of the Kruskal-Wallis exact test.

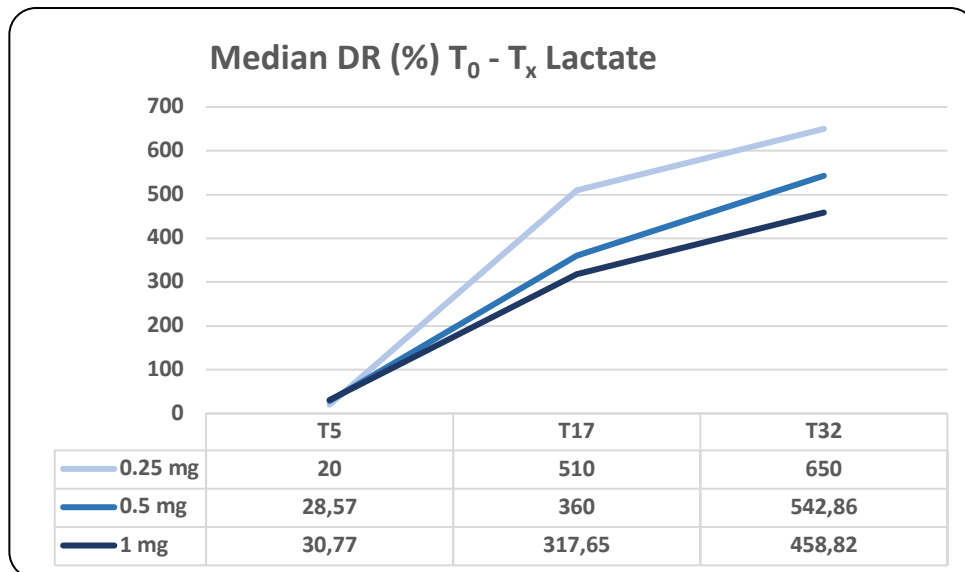


Figure 3: $DR (\Delta \text{ relative}) = (\text{Values at } T_x - \text{Values at } BL) / (\text{Value at } BL)$. Median of the differences of lactate between the value at $T(x)$ and the baseline value expressed as a percentage. No significant differences between each group. p -value of the Kruskal-Wallis exact test.

Regarding the ventilatory parameters, we observed at the end of the study hyperoxemia with median values of pO_2 at 279 mmHg (81; 432); 235 mmHg (129; 411) and 111 mmHg (72; 366) for all groups (0.25; 0.5 and 1mg). Hypocapnia with median PCO_2 values at 28 mmHg (21; 59) and 28 mmHg (12; 41) for the 0.25 and 0.5mg groups and hypercapnia at 52 mmHg (21; 75) for the 1 mg group. A decrease in the concentration of bicarbonate ions: 10.5 mmol/L (8.5; 11) / 0.25 mg; 10.3 mmol/L (9.4; 13.7) / 0.5 mg and 12.4 mmol/L (8.8; 19.6) for the 1 mg group (Table1).

If we observe the respiratory gasometry in detail, there seems to be a kinetics concerning arterial oxygen pressure with a relative delta between BL and T_{32} higher when the epinephrine dose is lower ($p=0.29$) (Figure 4). Conversely, the relative delta of blood pressure in CO_2 between BL and T_{32} is higher when the epinephrine dose is high ($p=0.52$) (Figure 5). There was no trend in $ETCO_2$ between each group ($p=0.91$), with significantly lower values at T_{32} [0.25mg: 10.5 (8.5; 11) / 0.5 mg: 10.3 (9.4; 13.7) / 1 mg: 12.4 (8.8; 19.6)].

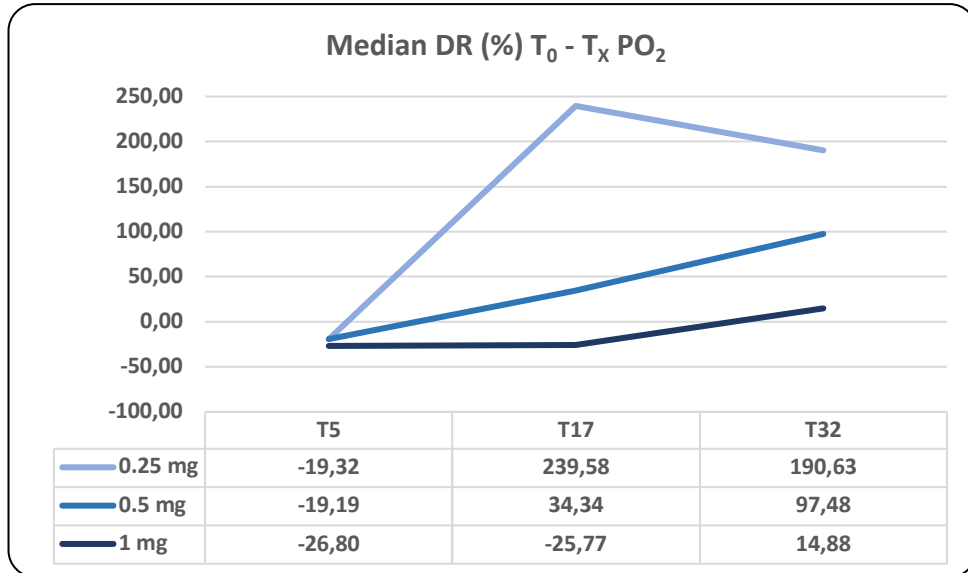


Figure 4: DR (Δ relative) = (Values at Tx - Values at BL) / (Value at BL). Median of the differences of PO₂ between the value at T(x) and the baseline value expressed as a percentage. No significant differences between each group ($p = 0.29$). p -value of the Kruskal-Wallis exact test.

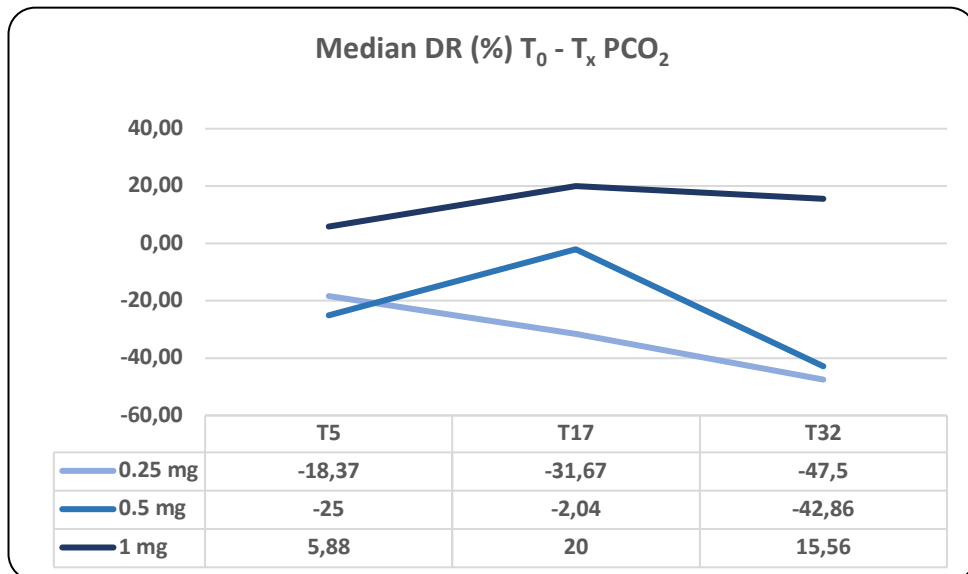


Figure 5: DR (Δ relative) = (Values at Tx - Values at BL) / (Value at BL). Median of the differences of PCO₂ between the value at T(x) and the baseline value expressed as a percentage. No significant differences between each group ($p = 0.52$). p -value of the Kruskal-Wallis exact test.

The alveolar arterial oxygen gradient was substantially higher at T₃₂ [394 (246; 558) / 443 (251; 546) / 546 (321; 575)] with a tendency to increase when the epinephrine dose was higher (p=0.78). Electrolyte concentration appeared to vary during the experiment with a decrease in natremia at T₃₂ : 137 mmol/L (134 ; 142) ; 139 mmol/L (135 ; 139); 139 mmol/L (137 ; 146) and the appearance of hyperkalemia : 6.3 mmol/L (5.2 ; 8) ; 5.5mmol/L (4.8 ; 7) ; 5.9mmol/L (4.1 ; 7.8) for the 0.25, 0.5 and 1 mg groups respectively. In addition, we observed the appearance of hemoconcentration at the end of the study, the rate of which seems to vary inversely with the dose of epinephrine received [DR% 0.25mg : 40.2 (17.3 ; 58.5) / DR 0.5mg : 27.6 (15.8 ; 65.9) / DR 1mg : 22.9 (15.7 ; 60.9) (p=0.5)]. After 27 min of cardiopulmonary resuscitation (CPR), four out of five pigs in each group presented a ROSC after defibrillation, there was no significant difference between groups in the number of external electric shock before return to spontaneous rhythm (p=1) (Table 3).

	Epinephrine 0.25 mg (n=5)	Epinephrine 0.50 mg (n=5)	Epinephrine 1 mg (n=5)	p-value					
				0.25 mg vs. 0.50 mg*	0.25 mg vs. 1 mg*	0.50 mg vs. 1 mg*	Global**	< 1 mg vs. 1 mg*	
Hémoglobine									
Baseline	8.7 (8.2 ; 10.4)	9.3 (8.4 ; 11.4)	9.6 (9.2 ; 10.8)	0.60	0.22	0.55	0.41	0.24	
T32	12.3 (11.4 ; 13.6)	13.2 (11.7 ; 14.1)	12.5 (11.1 ; 14.8)	0.34	0.84	0.88	0.70	0.98	
Δ relative Baseline - T32	40.2 (17.3 ; 58.5)	27.6 (15.8 ; 65.9)	22.9 (15.7 ; 60.9)	1.00	0.31	0.42	0.50	0.25	
Sodium									
Baseline	144 (143 ; 145)	145 (143 ; 147)	144 (141 ; 146)	0.76	1.00	0.71	0.87	0.81	
T32	137 (134 ; 142)	139 (135 ; 139)	139 (137 ; 146)	0.86	0.44	0.64	0.65	0.38	
Δ relative Baseline - T32	-4.2 (-6.94 ; -1.39)	-5.44 (-5.59 ; -2.8)	-2.84 (-4.17 ; 0)	0.74	0.17	0.14	0.20	0.078	
Potassium									
Baseline	3.6 (3.2 ; 3.7)	3.4 (2.9 ; 3.6)	3.5 (2.9 ; 3.7)	0.29	0.67	0.67	0.55	1.00	
T32	6.3 (5.2 ; 8)	5.5 (4.8 ; 7)	5.9 (4.1 ; 7.8)	0.31	0.25	1.00	0.40	0.53	
Δ relative Baseline - T32	93.8 (40.5 ; 116)	65.5 (50 ; 100)	77.1 (17.1 ; 129)	0.55	0.84	1.00	0.83	0.95	
Aa-G									
Baseline	-8.27 (-90.8 ; 0.48)	-6.75 (-14.5 ; 25.8)	-4.77 (-10 ; 9.65)	0.69	0.69	1.00	0.86	0.86	
T32	394 (246 ; 558)	443 (251 ; 546)	546 (321 ; 575)	1.00	0.42	0.22	0.42	0.21	
Δ relative Baseline - T32	-30.7 (-430 ; 756)	-38.6 (-222 ; 12.9)	-61.7 (-164 ; 55.7)	0.42	0.42	0.84	0.56	0.51	
ROSC									
No (Dead)	1 (20.0 %)	1 (20.0 %)	1 (20.0 %)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Yes	4 (80.0 %)	4 (80.0 %)	4 (80.0 %)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	

Table 3: Analysis of changes in physiological parameters after epinephrine injection. Variables are described in median (minimum; maximum).

*p-value of the Wilcoxon exact test for continuous variables or Fisher's exact test for the categorical variable (ROSC).

**p-value of the Kruskal-Wallis exact test for continuous variables or Fisher's exact test for the categorical variable (ROSC)

E. DISCUSSION:

The role of epinephrine in cardiopulmonary resuscitation is currently the subject of many debates. Despite its standardized use, its effect on morbidity and mortality is highly contested^{7-10,67}. Previous studies have shown that its use has both positive and negative results, prompting us to seek a more optimal benefit/risk ratio with non-standard dosing. This study is part of an overall research project to reduce epinephrine dosages in CPR while maintaining its benefit on coronary perfusion pressure. Lower dose might also minimize the negative impact of epinephrine on peripheral microcirculation and the ischemia reperfusion syndrome, which are highly damaging to global survival^{27,31-38}.

In this study, we did not find a statistically significant association between randomized dose groups of epinephrine and blood gas parameters in patients receiving CPR.

However, it's interesting to note that the acid-base status seemed to vary with the dose of epinephrine received leading to a less acidic state, especially when the dose of epinephrine is low, without this being significant. Arteriolar vasoconstriction induced by alpha-adrenergic stimulation causes a reduction in tissue perfusion, independent of the flow of large vessels²⁷. There is therefore a mismatch between oxygen requirements and supply, leading to tissue hypoxia. This cellular dysoxia will eventually lead to acidosis through the production of lactate and hydrogen ions. In our study, each group had metabolic acidosis at T₃₂, and paradoxically, the lactate levels appeared to be higher when epinephrine levels were low. Generally, the increase in blood lactate reflects disturbances in tissue oxygenation that contribute significantly to organ dysfunction in the critical patient⁴⁰. The explanation found is that in the group that received 1mg of epinephrine seemed to be associated with respiratory acidosis. The increase in lactate levels observed in our study could be explained by epinephrine induced vasoconstriction, but also by other mechanisms such as adaptive cellular metabolism.

Concerning the blood pressure in oxygen, we found a tendency to increase it especially as the dose of epinephrine was low. This hyperoxia was associated with lower capnia when the epinephrine dose was decreased. The main argument is that epinephrine has a deleterious effect on pulmonary gas exchange, resulting in a reduction in PaO₂, and an increase in PaCO₂. Since tidal volume, respiratory rate and FiO₂ were constant during the experiment, these changes strongly suggest that epinephrine altered the distribution of pulmonary blood flow such that

much of the lung became under perfused. The other argument is that we observed an alveolar-arterial oxygen gradient that was even higher when the epinephrine dose was higher. Although affected by a number of physiological and pathological factors, the alveolar-arterial oxygen gradient is a simple index that inversely reflects the gas exchange capacity between alveolar volume and blood⁶⁰. The ventilatory parameters being constant during our experiment and the pigs being devoid of any pre-existing pathology, an increase in this Aa-G indicates the presence of an arteriovenous pulmonary shunt. These results were already described in the work of Berk^{61,62} and Tang⁶³ where the stimulation of epinephrine receptors, especially in well ventilated areas, would move blood away from these areas (dead space effect) and preferentially distribute blood flow to poorly ventilated areas where the action of β -adrenoreceptors released hypoxic vasoconstriction (shunt effect). Berk's hypotheses are that alpha- and beta-adrenergic receptors are present in the pulmonary vascular bed, but their precise location is unknown. One possibility is that the arterioles have alpha innervation and anatomical beta shunts, with stimulation of the latter resulting in reflex inhibition of vasoconstriction in the proximal contiguous beds and thus an increased flow. Another possibility is that arterioles have both types of receptors and that the response to stimulation depends on the alveolar gas state, local vascular pressures or flows. In this situation, the anatomical shunt could open passively, like a safety valve, at increased pressure. On the other hand, the second possible explanation for elevated PaCO₂ is that inadequate tissue perfusion during CPR results in anaerobic metabolism and therefore hydrogen ion production. The latter will then be neutralized by the endogenous buffer system linked to the bicarbonates and will be used to produce carbon dioxide. These adverse effects of the selective vasopressive actions of epinephrine also cause major electrolyte disorders. Hyperkalemia during CPR is common as shown by the results of this study and previous human clinical reports^{68,69}. A decrease in natremia can also be found, a sign of a post-anoxic cell membrane alteration, leading to oedema and later cell death. This is the result of a global ischemia causing the failure of energy-dependent cellular ion pumps and the subsequent efflux of potassium from the cells. All of these disturbances induced by the vasopressor effects of epinephrine contribute to the creation of a deleterious state in cardiopulmonary resuscitation. Anecdotally, we observed a higher hemoglobin level at the end of CPR for all groups. These results support the hypothesis of the presence of hemoconcentration during cardiopulmonary resuscitation linked to the release of sequestered red blood cells, particularly in the liver, or a displacement of fluid towards the extravascular space because of alteration of the cell membranes.

F. STRENGTHS AND LIMITATIONS:

However, our study has some limitations, the animals used were healthy and free of any coronary disease, so it may be difficult to extrapolate our results to humans suffering from cardiac arrest. The experiment was conducted on anesthetized animals with continued sedation during CPR, which could influence vascular responses and alter hemodynamics. In addition, the number of subjects was low, only five per group, so measuring clinically significant effects is a real challenge. A larger study, including a larger number of subjects or conducted in humans, would more likely improve accuracy. All gas parameters were collected from arterial blood. Venous blood samples, especially central venous blood, would have more accurately reflected the acid-base conditions of the tissues even though it has been shown that variations are alike^{70,71}. PaCO₂ in low flow states always reflects alveolar ventilation and CO₂ accumulation leads to an increase in the arteriovenous CO₂ gradient. The arteriovenous CO₂ gradient has been found to correlate with cardiac output in many medical conditions in human medicine, including CPR^{72,73}. Finally, our experiment mainly reflects a very specific scenario of cardiac arrest induced and maintained by ventricular fibrillation. This doesn't represent the majority of OHCA. Therefore, hemodynamic parameters may be affected when a rhythm persists, even if it is ineffective. However, the porcine model remains the model of choice in cardiac arrest experimentation⁷⁴. It is used for its proven similarity in terms of hemodynamics, cardiac morphology and with physiological processes encountered in human clinical practice. The weight and anatomy of these animals allow the use of the same materials as in human clinics with comparable dosages. One of the strengths of this study is the accuracy of data entry, which was extracted by a small team of investigators whose roles were clearly defined and whose tasks were not changed during manipulation. This minimized the differences between observers and ensured a high degree of internal validity. To our knowledge, this is the first experimental, randomized, parallel group study to compare lower doses of epinephrine.

G. CONCLUSION:

In our study, the reduction of epinephrine doses administered during CPR was not significantly associated with a difference in arterial blood gas. However, acid-base status, a major prognostic element, is probably influenced by the dose of epinephrine received. Therefore, these results will need to be confirmed in future studies on a larger cohort.

IV. DISCUSSION :

L'objectif général de mon travail de thèse était d'évaluer expérimentalement l'impact gazométrique d'un schéma posologique d'épinéphrine plus faible au cours de la réanimation cardio-pulmonaire. Cette étude n'a pas permis d'observer une association statistiquement significative entre les groupes randomisés concernant les paramètres biologiques chez les sujets atteints d'arrêt cardio-circulatoire. Cependant, nos résultats sont concordants avec des études réalisées antérieurement, où l'épinéphrine semblait induire un état plus acide et une dissonance accrue entre les flux micro et macro-vasculaires, d'autant plus importante que sa posologie était élevée. Cela confirme les hypothèses préexistantes où l'utilisation d'épinéphrine dans la RCP semble être à l'origine d'une pathogénèse importante conditionnant la survie à long terme. Ce travail a pu être élaboré en partenariat avec le laboratoire de l'École de Chirurgie de la Faculté de Médecine de Nancy. Il s'inscrit dans un projet de recherche plus large, dont l'objectif final est d'améliorer à moyen et à long terme le pronostic, notamment neurologique, chez les survivants d'un arrêt cardiaque. Les résultats de cette plus vaste étude expérimentale sur modèle porcine permettent d'élaborer une hypothétique réponse à ce questionnement à travers trois articles scientifiques. Le premier article, auquel ce projet de thèse prend part, s'intéresse au retentissement de posologies inférieures d'épinéphrine sur la fonction respiratoire et le statut acidobasique. Le second ainsi que le troisième article, dont les résultats sont à venir, feront état de l'impact de ces modifications posologiques sur la microcirculation cérébrale et périphérique, à travers l'étude du NIRS, mais aussi de l'hémodynamisme cardiaque et notamment la pression de perfusion coronarienne. L'ensemble de ces résultats concourront peut-être à la formulation d'une théorie en faveur d'un impact positif de plus faibles posologies d'épinéphrine sur le devenir des patients atteints d'arrêt cardio respiratoire.

Un des critères secondaires de notre étude est l'observation l'impact des différents dosages d'épinéphrine sur le statut acido-basique durant la réanimation cardio-pulmonaire et notamment le taux de lactate sanguin. Même si l'hyperlactatémie est couramment associée à un facteur de risque de mortalité, des études récentes⁷⁵ suggèrent l'intérêt des lactates comme substrats énergétiques en situation de crise énergétique sur certains organes comme le cœur et le cerveau. Lors d'un processus ischémique, la phosphorylation oxydative via le cycle de Krebs est bloquée. La glycolyse va donc favoriser la production de lactate. Lors de la reperfusion, le déficit engendré en ATP, ne permettant pas à la cellule de relancer le processus, entraîne alors

la production massive d'ERO à l'origine de stress oxydatif du fait de l'accumulation d'oxygène non utilisé précédemment. La seule solution pour relancer la phosphorylation oxydative est d'utiliser le lactate, substrat accumulé lors de l'ischémie, en le métabolisant rapidement en pyruvate. Cette étape intermédiaire est donc obligatoire avant la reprise du métabolisme aérobie du glucose. Le métabolisme basal des cellules cardiaques repose pour 60 à 90% sur la bêta-oxydation des acides gras^{76,77}. En situation pathologique, lorsque les besoins en oxygène sont accrus ou que le transport de l'oxygène est altéré, le métabolisme du myocarde est alors dévié vers l'oxydation des hydrates de carbones, plus rentable sur le plan énergétique. Le lactate devient alors un substrat préférentiel lors des périodes de crise. De nombreux travaux soutiennent cette hypothèse. Par exemple, l'étude de Levy et al.⁷⁸ rapporte que l'inhibition de la production du lactate altère la contractilité myocardique sur des modèles de choc septique endotoxinique. Des résultats similaires sont retrouvés sur le métabolisme cérébral. Là où le glucose a été décrit pendant plusieurs années comme le seul substrat énergétique utilisable par le cerveau, le lactate jouerait un rôle de navette dans le couplage astrocyte-neurone répondant ainsi aux besoins énergétiques neuronaux. Ceci permettrait de fournir des signaux qui modulent les fonctions neuronales, y compris l'excitabilité, la plasticité et la consolidation de la mémoire. Les travaux récents de Magistretti et al.⁷⁹ suggèrent fortement que le lactate est le substrat énergétique nécessaire à la récupération fonctionnelle lors de la reperfusion post-ischémie. Ainsi, la production anaérobie de lactate par le cerveau en période d'ischémie ou d'hypoxie ne serait pas délétère, mais serait un moyen de protection voire même de survie. Ces résultats concordent avec des études expérimentales précédentes, où par exemple, la perfusion de lactate de sodium sur des modèles de rats traumatisés crâniens graves améliorerait la récupération des fonctions neurologiques cognitives.⁸⁰ Ces études cliniques confirment bien la possibilité pour différents organes d'utiliser le lactate comme substrat énergétique. Il est vrai que la mauvaise réputation du lactate est profondément ancrée dans nos esprits, puisqu'il est traditionnellement associé à la morbi-mortalité et à l'hypoxie tissulaire. Or, l'hyperlactatémie devrait plutôt se concevoir comme un métabolite nécessaire à la réponse énergétique au sein d'un métabolisme complexe lui permettant de s'adapter en toute circonstance.

V. PERSPECTIVES :

Les preuves d'une thérapie médicamenteuse en cas d'arrêt cardiaque sont rares. De nombreux médicaments ont été envisagés mais peu ont donné des résultats prometteurs. A l'heure actuelle, aucune thérapeutique n'a montré de supériorité chez l'homme sur la survie à long terme avec une issue neurologique favorable. L'administration d'épinéphrine est l'intervention pharmacologique prédominante dans la réanimation cardio-pulmonaire. Bien qu'il existe des preuves convaincantes que l'épinéphrine améliore la réanimation immédiate, l'évidence qu'elle améliore la survie à long terme est contestée. Nous avons vu précédemment que l'épinéphrine est à l'origine d'un choc distributif par dissonance entre les flux sanguins macro et micro-vasculaires, lui accordant donc un impact pronostic défavorable. Ceci est en partie expliqué par ses actions alpha-1, à l'origine d'une réduction des perfusions tissulaires, largement indépendante du flux des gros vaisseaux. Ceci est également expliqué par ses actions bêta, chronotrope et inotrope positives, provoquant des augmentations disproportionnées de la consommation en oxygène du myocarde et majorant ainsi son dysfonctionnement post-réanimation. Dans ce travail de recherche, nous avons pris le parti de vouloir étudier des posologies plus faibles d'épinéphrine, dans l'hypothèse de conserver son impact favorable sur la pression des gros vaisseaux et *in fine* la pression de perfusion coronaire en maintenant une pression artérielle diastolique élevée tout en évitant l'atteinte micro-circulatoire. Lors d'études précédentes⁸¹⁻⁸³, il a été observé que l'effet de l'injection d'épinéphrine sur la PPC est obtenu qu'après 30 à 90 secondes et qu'il était maintenu le temps de quelques secondes avant de décroître jusqu'au prochain bolus. A cela, semblait s'ajouter une désensibilisation des adrénorécepteurs des gros vaisseaux, atténuant l'effet de l'épinéphrine dès la deuxième injection. Cette perte d'efficacité n'était pas retrouvée au niveau périphérique, où la vasoconstriction induite par l'épinéphrine persistait durant l'ensemble de la réanimation cardio-pulmonaire, aboutissant aux effets néfastes sur la perfusion tissulaire. Il serait alors intéressant de se questionner sur la pertinence de l'injection d'épinéphrine, certes à des posologies plus faibles, mais aussi de manière continue guidée par la pression artérielle diastolique, dans l'objectif de maintenir une élévation continue de la PPC permettant le retour à un rythme spontané, tout en évitant l'altération de la microcirculation périphérique.

Quid de la Norépinéphrine ?

La norépinéphrine est une amine sympathomimétique dérivée de la tyrosine. Elle est structurellement quasi-identique à l'épinéphrine mais en diffère par l'absence de groupe méthyle sur son atome d'azote. Cette différence la rend principalement agoniste au niveau des récepteurs alpha-1 et bêta-1, avec une activité bêta-2 ou alpha-2 faible à nulle. Son utilisation n'est pas recommandée dans la RCP standard. Il s'agit pourtant d'un médicament ayant des effets alpha-adrénergiques presque dépourvu de propriétés bêta-adrénergiques, ce qui pourrait lui conférer un avantage sur l'épinéphrine. Les études sont très peu nombreuses et plutôt anciennes⁸⁴⁻⁸⁷. Aucune d'entre elles n'a permis d'identifier un bénéfice clinique de la norépinéphrine en cas d'arrêt cardiaque. Il a été montré qu'à faibles doses (c'est-à-dire moins de 2 µg/min), les effets bêta-1 peuvent être plus prononcés et potentiellement à l'origine d'une augmentation du débit cardiaque. Cependant, à des doses supérieures à 3 µg/min, les effets alpha-1 semblent prédominer, avec une action à peu près équivalente sur les compartiments veineux et artériels⁸⁸. L'activation accrue des récepteurs alpha-1 entraîne une vasoconstriction et une augmentation des résistances vasculaires systémiques. La conséquence directe de cette vasoconstriction excessive est une diminution de la perfusion des organes terminaux. La norépinéphrine peut aussi être à l'origine une bradycardie réflexe, via la stimulation du réflexe barorécepteur, qui n'est généralement pas compensée par son activité bêta-1. Le résultat global en est que le débit cardiaque peut diminuer ou, tout au plus, rester le même, malgré l'agonisme bêta-1. Dans le même temps, l'augmentation des résistances vasculaires systémiques accroît le travail du cœur en augmentant sa post-charge, ce qui augmente la demande en oxygène du myocarde. En raison de ces phénomènes, les avantages de la norépinéphrine pour la prise en charge de l'arrêt cardiaque ne sont pas encore clairs mais méritent d'être pris en considération dans certaines conditions⁸⁴.

Quid des Bêta-bloquants ?

L'épinéphrine stimule les récepteurs alpha-adrénergiques, principalement situés sur les muscles lisses vasculaires, ce qui entraîne une vasoconstriction périphérique, une réorientation du flux sanguin vers la circulation centrale et, en fin de compte, une augmentation de la perfusion coronarienne. En revanche, la stimulation bêta-adrénergique de l'épinéphrine peut entraîner des effets délétères, parmi lesquels une sensibilité du myocarde aux arythmies et une consommation accrue en oxygène. Cela a incité certains à proposer l'ajout d'un traitement par bêta-bloquant, afin de contrebalancer les effets bêta-adrénergiques négatifs de l'administration répétée d'épinéphrine pendant la RCP. Certains résultats suggèrent un bénéfice dans la gestion de l'arrêt par tachycardie ventriculaire réfractaire, avec des résultats favorables sur la survie et la fonction neurologique.⁸⁹⁻⁹³

Quid des Alpha-agonistes ?

Une approche pour améliorer la pression de perfusion des coronaires pendant la RCP a été l'utilisation de catécholamines qui contiennent des propriétés agonistes alpha-adrénergiques. La stimulation des récepteurs alpha situés sur le muscle lisse vasculaire, provoque une vasoconstriction qui augmente la pression diastolique aortique et donc la pression de perfusion coronaire, optimisant ainsi les chances de retour de la circulation spontanée. L'épinéphrine est actuellement la seule drogue vasopressive recommandée dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque. Bien qu'il existe des preuves convaincantes qu'elle améliore la réanimation immédiate, l'évidence qu'elle améliore la survie à long terme est grandement contestée. Sont incriminées ses actions inotropes et chronotropes positives par stimulation bêta et, dans une moindre mesure, alpha-1-adrénergiques qui provoquent des augmentations disproportionnées de la consommation d'oxygène du myocarde. La gravité des lésions ischémiques du myocarde est donc amplifiée. L'épinéphrine explique ainsi, au moins en partie, le dysfonctionnement myocardique post-réanimation, conditionnant le pronostic évolutif.

Les agonistes à action alpha-1 prédominante, dont la méthoxamine et la phényléphrine, ont été proposés comme alternatives il y a plus de 50 ans par Redding et Pearson⁹⁴ dans la RCP. Bien que ces médicaments se soient avérés efficaces pour augmenter la pression artérielle lors de la réanimation cardiaque, la vasoconstriction induite majorait fortement l'ischémie périphérique. On peut alors se poser la question de l'intérêt d'un agoniste alpha-2-adrénergique sélectif. Des

résultats favorables ont été retrouvés dans l'étude expérimentale sur modèle animal de Sun et al.⁹⁵ mais aussi dans l'étude de Klouche et al.⁹⁶ avec une efficacité similaire à l'épinéphrine pour la RCP mais une fonction myocardique, un rapport ventilation-perfusion pulmonaire et une survie nettement meilleurs après la réanimation. L'hypothèse retenue est que les effets des alpha-2-agonistes, après franchissement dans un deuxième temps de la barrière hémato-encéphalique, entraînent une vasodilatation artériolaire par inhibition de la norépinéphrine endogène, limitant ainsi l'hypoperfusion tissulaire. La limitation principale de ces études est qu'elles n'ont pas étudié l'impact de ces alpha-2-agonistes sur le pronostic neurologique. Par conséquent, l'avantage des alpha-2-agonistes dans la RCP reste donc à évaluer lors d'expérimentations futures.

Pharmacological Characteristics of the "Classical" Adrenergic Receptors				
	α -1 AR	α -2 AR	β -1 AR	β -2 AR
Rank order of potency	Epi \geq NE \gg Iso	Epi \geq NE \geq Iso	Iso $>$ Epi \geq NE	Iso $>$ Epi \gg NE
Classical agonists	Phenylephrine methoxamine	Clonidine		Isoproterenol
Classical antagonists		Phentolamine Phenoxybenzamine		Propranolol Timolol Nadolol Pindolol
Major physiological effects	<ul style="list-style-type: none"> Vasoconstriction Contraction of smooth muscles 	<ul style="list-style-type: none"> Vasoconstriction Presynaptic inhibition of neurotransmitter release 	<ul style="list-style-type: none"> Positive inotropic and chronotropic effects on the heart 	<ul style="list-style-type: none"> Vasodilation Relaxation of most smooth muscles

William Tank, A. and Lee Wong, D. (2014). Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines

Figure 8

VI. CONCLUSION :

Aujourd'hui, l'arrêt cardio-respiratoire, avec sa prévalence élevée et son pronostic sombre, représente un enjeu majeur en santé publique. Les preuves d'une thérapie médicamenteuse en cas d'arrêt cardiaque sont rares. De nombreux médicaments ont été envisagés pour la pharmacothérapie de l'arrêt cardiaque, mais aucun n'a permis de mettre en évidence des différences significatives dans les résultats cliniques importants, tels que la survie jusqu'à la sortie de l'hôpital et les résultats neurologiques favorables. Depuis plusieurs décennies, la justification de l'utilisation de l'épinéphrine repose sur des études animales et des rapports anecdotiques impliquant des patients. Même si la prise en charge de l'ACR est actuellement codifiée par des recommandations internationales, aucune thérapeutique médicamenteuse n'a montré de supériorité. A travers ce travail de thèse, nous avons pu étudier l'impact de posologies plus faibles d'épinéphrine sur le statut acido-basique lors d'une réanimation cardio-pulmonaire sur modèle porcin. A notre connaissance, il s'agit de la première étude expérimentale randomisée s'intéressant à un schéma posologique moindre. Nous avons considéré l'hypothèse que la stimulation adrénérgique de l'épinéphrine, par son versant alpha, serait à l'origine d'une ischémie tissulaire par vasoconstriction périphérique mais aussi, par son versant bêta, d'une dysfonction myocardique. Cette dysoxie tissulaire se traduit cliniquement et biologiquement par l'apparition d'une acidémie et concoure au mauvais pronostic. Même si les différents paramètres sont restés non significatifs entre les groupes, l'ischémie tissulaire est probablement influencée par la posologie d'épinéphrine. Nous retrouvons une tendance à l'acidémie ou à l'altération des échanges gazeux d'autant plus que la posologie était élevée. Ceci est concordant avec les rapports d'études antérieures qui suggèrent que la dose standardisée d'1mg est probablement trop importante. Il est alors important d'étudier, à travers des protocoles de recherche, de nouveaux schémas thérapeutiques. L'article présenté dans cette thèse est une étude ancillaire d'un de ces protocoles visant à perfectionner la prise en charge de l'arrêt cardiaque, avec l'espoir d'améliorer la devenir de nos patients à long terme.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Shao H, Li C-S. Epinephrine in Out-of-hospital Cardiac Arrest: Helpful or Harmful? *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(17):2112-2116. doi:10.4103/0366-6999.213429
2. Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J, et al. Early Cardiopulmonary Resuscitation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2307-2315. doi:10.1056/NEJMoa1405796
3. Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S729-767. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970988
4. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation*. 2018;123:43-50. doi:10.1016/j.resuscitation.2017.12.007
5. Redding JS, Pearson JW. Resuscitation from asphyxia. *JAMA*. 1962;182:283-286.
6. Holmberg MJ, Issa MS, Moskowitz A, et al. Vasopressors during adult cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2019;139:106-121. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.04.008
7. Huan L, Qin F, Wu Y. Effects of epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2019;98(45):e17502. doi:10.1097/MD.00000000000017502
8. Lin S, Callaway CW, Shah PS, et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation*. 2014;85(6):732-740. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.03.008
9. Morales-Cané I, Valverde-León MDR, Rodríguez-Borrego MA. Epinephrine in cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2016;24. doi:10.1590/1518-8345.1317.2821
10. Kt N, Wy T. The Effect of Prehospital Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prehospital and disaster medicine*. doi:10.1017/S1049023X19004758
11. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(8):711-721. doi:10.1056/NEJMoa1806842
12. Hardig BM, Göteborg M, Rundgren M, et al. Physiologic effect of repeated adrenaline (epinephrine) doses during cardiopulmonary resuscitation in the

- cath lab setting: A randomised porcine study. *Resuscitation*. 2016;101:77-83. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.01.032
13. Loomba RS, Nijhawan K, Aggarwal S, Arora RR. Increased return of spontaneous circulation at the expense of neurologic outcomes: Is prehospital epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest really worth it? *J Crit Care*. 2015;30(6):1376-1381. doi:10.1016/j.jcrc.2015.08.016
 14. Fisk CA, Olsufka M, Yin L, et al. Lower-dose epinephrine administration and out-of-hospital cardiac arrest outcomes. *Resuscitation*. 2018;124:43-48. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.01.004
 15. Qui sommes-nous? - RéAC. Accessed February 17, 2020. http://registreac.org/?page_id=3428
 16. Luc G, Baert V, Escutnaire J, et al. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest: A French national incidence and mid-term survival rate study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(2):131-135. doi:10.1016/j.accpm.2018.04.006
 17. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010;81(11):1479-1487. doi:10.1016/j.resuscitation.2010.08.006
 18. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2005;67(1):75-80. doi:10.1016/j.resuscitation.2005.03.021
 19. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292. doi:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
 20. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol*. 1960;70:68-78.
 21. Mongardon N, Bouglé A, Geri G, et al. Syndrome post-arrêt cardiaque : aspects physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2013;32(11):779-786. doi:10.1016/j.annfar.2013.07.818
 22. Adrie Christophe, Adib-Conquy Minou, Laurent Ivan, et al. Successful Cardiopulmonary Resuscitation After Cardiac Arrest as a "Sepsis-Like" Syndrome. *Circulation*. 2002;106(5):562-568. doi:10.1161/01.CIR.0000023891.80661.AD
 23. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation*. 2013;84(1):60-65. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.06.010

24. Arrêt cardiaque - Réanimation. Édition professionnelle du Manuel MSD. Accessed February 23, 2020. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/r%C3%A9animation/arr%C3%AAt-et-r%C3%A9animation-cardiaque/arr%C3%AAt-cardiaque>
25. Oualha M. Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant. :276.
26. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Ozer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation*. 2011;82(9):1138-1143. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.06.029
27. Ristagno G, Tang W, Huang L, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1408-1415. doi:10.1097/CCM.0b013e31819cedc9
28. Behringer W, Kittler H, Sterz F, et al. Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurologic outcome. *Ann Intern Med*. 1998;129(6):450-456. doi:10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00004
29. Kaji AH, Hanif AM, Bosson N, Ostermayer D, Niemann JT. Predictors of neurologic outcome in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest using classification and regression tree analysis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1024-1028. doi:10.1016/j.amjcard.2014.06.031
30. Dumas F, Bougouin W, Geri G, et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):2360-2367. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.036
31. Ditchey RV, Lindenfeld J. Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation*. 1988;78(2):382-389. doi:10.1161/01.cir.78.2.382
32. Jj L, Dm F, Kh F, et al. Optimizing myocardial supply/demand balance with alpha-adrenergic drugs during cardiopulmonary resuscitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978;76(2):244-251.
33. Suga H, Hisano R, Goto Y, Yamada O, Igarashi Y. Effect of positive inotropic agents on the relation between oxygen consumption and systolic pressure volume area in canine left ventricle. *Circ Res*. 1983;53(3):306-318. doi:10.1161/01.res.53.3.306
34. Chang W-T, Ma MH-M, Chien K-L, et al. Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):88-95. doi:10.1007/s00134-006-0442-9
35. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation*. 1995;92(10):3089-3093. doi:10.1161/01.cir.92.10.3089

36. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation*. 1998;98(13):1329-1334. doi:10.1161/01.cir.98.13.1329
37. Fu Y-C, Chi C-S, Yin S-C, Hwang B, Chiu Y-T, Hsu S-L. Norepinephrine induces apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes through a reactive oxygen species-TNF alpha-caspase signaling pathway. *Cardiovasc Res*. 2004;62(3):558-567. doi:10.1016/j.cardiores.2004.01.039
38. Larsson PT, Wallén NH, Egberg N, Hjemdahl P. α -Adrenoceptor blockade by phentolamine inhibits adrenaline-induced platelet activation in vivo without affecting resting measurements. *Clin Sci (Lond)*. 1992;82(4):369-376. doi:10.1042/cs0820369
39. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):315-321. doi:10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15
40. Weil Max Harry, Afifi Abdelmonen A. Experimental and Clinical Studies on Lactate and Pyruvate as Indicators of the Severity of Acute Circulatory Failure (Shock). *Circulation*. 1970;41(6):989-1001. doi:10.1161/01.CIR.41.6.989
41. Wang C-H, Huang C-H, Chang W-T, et al. Monitoring of serum lactate level during cardiopulmonary resuscitation in adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care*. 2015;19:344. doi:10.1186/s13054-015-1058-7
42. von Auenmueller KI, Christ M, Sasko BM, Trappe H-J. The Value of Arterial Blood Gas Parameters for Prediction of Mortality in Survivors of Out-of-hospital Cardiac Arrest. *J Emerg Trauma Shock*. 2017;10(3):134-139. doi:10.4103/JETS.JETS_146_16
43. Müllner M, Sterz F, Domanovits H, Behringer W, Binder M, Laggner AN. The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med*. 1997;23(11):1138-1143. doi:10.1007/s001340050470
44. Seeger FH, Toenne M, Lehmann R, Ehrlich JR. Simplistic approach to prognosis after cardiopulmonary resuscitation-value of pH and lactate. *J Crit Care*. 2013;28(3):317.e13-20. doi:10.1016/j.jcrc.2012.05.004
45. Eleff SM, Sugimoto H, Shaffner DH, Traystman RJ, Koehler RC. Acidemia and brain pH during prolonged cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Stroke*. 1995;26(6):1028-1034. doi:10.1161/01.str.26.6.1028
46. Shapiro JI, Whalen M, Kucera R, Kindig N, Filley G, Chan L. Brain pH responses to sodium bicarbonate and Carbicarb during systemic acidosis. *Am J Physiol*. 1989;256(5 Pt 2):H1316-1321. doi:10.1152/ajpheart.1989.256.5.H1316

47. Donnino MW, Miller J, Goyal N, et al. Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2007;75(2):229-234. doi:10.1016/j.resuscitation.2007.03.021
48. Topjian AA, Clark AE, Casper TC, et al. Early lactate elevations following resuscitation from pediatric cardiac arrest are associated with increased mortality*. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(8):e380-387. doi:10.1097/PCC.0b013e3182976402
49. Zhao S, Jin Z, Yu Z, Tao L. [Analysis of early lactate clearance rate in prognosis of neural function of patients with cardiac arrest]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(19):1468-1470.
50. Hopper K, Borchers A, Epstein SE. Acid base, electrolyte, glucose, and lactate values during cardiopulmonary resuscitation in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2014;24(2):208-214. doi:10.1111/vec.12151
51. Grmec S, Klemen P. Does the end-tidal carbon dioxide (EtCO₂) concentration have prognostic value during out-of-hospital cardiac arrest? *Eur J Emerg Med*. 2001;8(4):263-269. doi:10.1097/00063110-200112000-00003
52. Macedo ACL, Martins LC, Paschoal IA, Ovalle CCIS, Araújo S, Moreira MM. PetCO₂, VCO₂ and CorPP Values in the Successful Prediction of the Return of Spontaneous Circulation: An Experimental Study on Unassisted Induced Cardiopulmonary Arrest. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(6):468-473. doi:10.5935/1678-9741.20160093
53. The Relationship of Carbon Dioxide Excretion During Cardiopulmonary Resuscitation to Regional Blood Flow and Survival - PubMed. Accessed April 15, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9316197/>
54. Sanders AB, Kern KB, Otto CW, Milander MM, Ewy GA. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. A prognostic indicator for survival. *JAMA*. 1989;262(10):1347-1351.
55. Levine RL, Wayne MA, Miller CC. End-tidal carbon dioxide and outcome of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997;337(5):301-306. doi:10.1056/NEJM199707313370503
56. Lui CT, Poon KM, Tsui KL. Abrupt rise of end tidal carbon dioxide level was a specific but non-sensitive marker of return of spontaneous circulation in patient with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016;104:53-58. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.04.018
57. Eckstein M, Hatch L, Malleck J, McClung C, Henderson SO. End-tidal CO₂ as a predictor of survival in out-of-hospital cardiac arrest. *Prehosp Disaster Med*. 2011;26(3):148-150. doi:10.1017/S1049023X11006376
58. Martin GB, Gentile NT, Paradis NA, Moeggenberg J, Appleton TJ, Nowak RM. Effect of epinephrine on end-tidal carbon dioxide monitoring during CPR. *Ann Emerg Med*. 1990;19(4):396-398. doi:10.1016/s0196-0644(05)82345-5

59. Callaham M, Barton C, Matthay M. Effect of epinephrine on the ability of end-tidal carbon dioxide readings to predict initial resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med.* 1992;20(3):337-343. doi:10.1097/00003246-199203000-00008
60. Alveolar gas equation and alveolo-arterial difference in oxygen. *JFVP.* 2014;5(14). doi:10.12699/jfvp.5.14.2014.5
61. Berk JL, Hagen JF, Koo R, et al. Pulmonary insufficiency caused by epinephrine. *Ann Surg.* 1973;178(4):423-435.
62. Berk JL, Hagen JF, Koo R. Effect of alpha and beta adrenergic blockade on epinephrine induced pulmonary insufficiency. *Ann Surg.* 1976;183(4):369-376.
63. Tang W, Weil MH, Gazmuri RJ, Sun S, Duggal C, Bisera J. Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation.* 1991;84(5):2101-2107. doi:10.1161/01.CIR.84.5.2101
64. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation.* 2015;95:148-201. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.017
65. Kempton H, Vlok R, Thang C, Melhuish T, White L. Standard dose epinephrine versus placebo in out of hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2019;37(3):511-517. doi:10.1016/j.ajem.2018.12.055
66. Lin S, Callaway CW, Shah PS, et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation.* 2014;85(6):732-740. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.03.008
67. Kempton H, Vlok R, Thang C, Melhuish T, White L. Standard dose epinephrine versus placebo in out of hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2019;37(3):511-517. doi:10.1016/j.ajem.2018.12.055
68. Martin GB, Nowak RM, Cisek JE, Carden DL, Tomlanovich MC. Hyperkalemia during human cardiopulmonary resuscitation: incidence and ramifications. *J Emerg Med.* 1989;7(2):109-113. doi:10.1016/0736-4679(89)90253-9
69. Martin GB, Carden DL, Nowak RM, Foreback C, Tomlanovich MC. Hyperkalemia during cardiac arrest and resuscitation in the canine model. *Crit Care Med.* 1986;14(4):300-302. doi:10.1097/00003246-198604000-00012
70. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med.* 1989;320(20):1312-1316. doi:10.1056/NEJM198905183202004

71. Steedman DJ, Robertson CE. Acid base changes in arterial and central venous blood during cardiopulmonary resuscitation. *Arch Emerg Med.* 1992;9(2):169-176. doi:10.1136/emj.9.2.169
72. Grundler W, Weil MH, Rackow EC. Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. *Circulation.* 1986;74(5):1071-1074. doi:10.1161/01.cir.74.5.1071
73. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005;31(6):818-822. doi:10.1007/s00134-005-2602-8
74. Cherry BH, Nguyen AQ, Hollrah RA, Olivencia-Yurvati AH, Mallet RT. Modeling cardiac arrest and resuscitation in the domestic pig. *World J Crit Care Med.* 2015;4(1):1-12. doi:10.5492/wjccm.v4.i1.1
75. Orban J-C, Leverve X, Ichai C. Lactate : le substrat énergétique de demain. *Réanimation.* 2010;19(5):384-392. doi:10.1016/j.reaurg.2010.05.016
76. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* 2005;85(3):1093-1129. doi:10.1152/physrev.00006.2004
77. Ichai C, Leverve X, Orban J-C. Lactate and Acute Heart Failure Syndrome. In: Mebazaa A, Gheorghide M, Zannad FM, Parrillo JE, eds. *Acute Heart Failure.* Springer; 2008:768-780. doi:10.1007/978-1-84628-782-4_70
78. Levy B, Mansart A, Montemont C, et al. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):495-502. doi:10.1007/s00134-006-0523-9
79. Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(4):235-249. doi:10.1038/nrn.2018.19
80. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Tseng MT, Rigor BM. Blockade of lactate transport exacerbates delayed neuronal damage in a rat model of cerebral ischemia. *Brain Res.* 2001;895(1-2):268-272. doi:10.1016/s0006-8993(01)02082-0
81. Cairns, C. B., & Niemann, J. T. (1998). Hemodynamic effects of repeated doses of epinephrine after prolonged cardiac arrest and CPR: preliminary observations in an animal model. *Resuscitation*, 36(3), 181-185. doi:10.1016/s0300-9572(98)00018-5 - Recherche Google. Accessed August 20, 2020. [https://www.google.com/search?q=Cairns%2C+C.+B.%2C+%26+Niemann%2C+J.+T.+\(1998\).+Hemodynamic+effects+of+repeated+doses+of+epinephrine+after+prolonged+cardiac+arrest+and+CPR%3A+preliminary+observations+in+an+animal+model.+Resuscitation%2C+36\(3\)%2C+181%E2%80%93185.+doi%3A10.1016%2Fs0300-9572\(98\)00018-5&dq=Cairns%2C+C.+B.%2C+%26+Niemann%2C+J.+T.+\(1998\).+Hemodyna](https://www.google.com/search?q=Cairns%2C+C.+B.%2C+%26+Niemann%2C+J.+T.+(1998).+Hemodynamic+effects+of+repeated+doses+of+epinephrine+after+prolonged+cardiac+arrest+and+CPR%3A+preliminary+observations+in+an+animal+model.+Resuscitation%2C+36(3)%2C+181%E2%80%93185.+doi%3A10.1016%2Fs0300-9572(98)00018-5&dq=Cairns%2C+C.+B.%2C+%26+Niemann%2C+J.+T.+(1998).+Hemodyna)

mic+effects+of+repeated+doses+of+epinephrine+after+prolonged+cardiac+arrest+and+CPR%3A+preliminary+observations+in+an+animal+model.+Resuscitation%2C+36(3)%2C+181%E2%80%93185.+doi%3A10.1016%2Fs0300-9572(98)00018-5&aqs=chrome..69i57.473j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8

82. Bar-Joseph G, Weinberger T, Ben-Haim S. Response to repeated equal doses of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Ann Emerg Med.* 2000;35(1):3-10. doi:10.1016/s0196-0644(00)70098-9
83. Wagner H, Götberg M, Madsen Hardig B, et al. Repeated epinephrine doses during prolonged cardiopulmonary resuscitation have limited effects on myocardial blood flow: a randomized porcine study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14. doi:10.1186/1471-2261-14-199
84. Comparison of epinephrine and norepinephrine in the treatment of asphyxial or fibrillatory cardiac arrest in a porcine model - PubMed. Accessed July 16, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2707014/>
85. Lindberg L, Liao Q, Steen S. The effects of epinephrine/norepinephrine on end-tidal carbon dioxide concentration, coronary perfusion pressure and pulmonary arterial blood flow during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2000;43(2):129-140. doi:10.1016/s0300-9572(99)00129-x
86. Robinson LA, Brown CG, Jenkins J, et al. The effect of norepinephrine versus epinephrine on myocardial hemodynamics during CPR. *Annals of Emergency Medicine.* 1989;18(4):336-340. doi:10.1016/S0196-0644(89)80564-5
87. The effect of norepinephrine versus epinephrine on regional cerebral blood flow during cardiopulmonary resuscitation - The American Journal of Emergency Medicine. Accessed August 8, 2020. [https://www.ajemjournal.com/article/0735-6757\(89\)90169-1/fulltext](https://www.ajemjournal.com/article/0735-6757(89)90169-1/fulltext)
88. Smith MD, Maani CV. Norepinephrine. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed August 19, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537259/>
89. Gottlieb M, Dyer S, Peksa GD. Beta-blockade for the treatment of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2020;146:118-125. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.11.019
90. Driver BE, Debaty G, Plummer DW, Smith SW. Use of esmolol after failure of standard cardiopulmonary resuscitation to treat patients with refractory ventricular fibrillation. *Resuscitation.* 2014;85(10):1337-1341. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.06.032
91. Selective beta blockade improves the outcome of cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. - Abstract - Europe PMC. Accessed August 9, 2020. <https://europepmc.org/article/med/19354034>

92. Zhang Q, Li C. Combination of Epinephrine with Esmolol Attenuates Post-Resuscitation Myocardial Dysfunction in a Porcine Model of Cardiac Arrest. *PLoS One*. 2013;8(12). doi:10.1371/journal.pone.0082677
93. Karlsen H, Bergan HA, Halvorsen PS, et al. Esmolol for cardioprotection during resuscitation with adrenaline in an ischaemic porcine cardiac arrest model. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7. doi:10.1186/s40635-019-0279-5
94. Redding JS, Pearson JW. Evaluation of drugs for cardiac resuscitation. *Anesthesiology*. 1963;24:203-207. doi:10.1097/00000542-196303000-00008
95. Sun S, Weil MH, Tang W, Kamohara T, Klouche K. Alpha-methylnorepinephrine, a selective alpha2-adrenergic agonist for cardiac resuscitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(3):951-956. doi:10.1016/S0735-1097(00)01188-8
96. Klouche K, Weil MH, Tang W, Povoas H, Kamohara T, Bisera J. A selective alpha(2)-adrenergic agonist for cardiac resuscitation. *J Lab Clin Med*. 2002;140(1):27-34. doi:10.1067/mlc.2002.125177

ANNEXES :

Appendix 1: Analysis of changes in physiological parameters after epinephrine injection.

	Epinephrine 0.25 mg (n=5)	Epinephrine 0.50 mg (n=5)	Epinephrine 1 mg (n=5)	p-value				
				0.25 mg vs. 0.50 mg*	0.25 mg vs. 1 mg*	0.50 mg vs. 1 mg*	Global**	< 1 mg vs. 1 mg*
Weight (kg)	55 (45.4 ; 66.3)	53.9 (50 ; 63.5)	61.1 (46.4 ; 65.7)	0.84	0.69	0.69	0.83	0.59
ETCO2								
Baseline	47 (34 ; 55)	44 (41 ; 48)	44 (37 ; 51)	0.51	0.88	1.00	0.86	0.93
T32	18 (7 ; 19)	16 (4 ; 30)	12 (10 ; 26)	0.97	1.00	0.64	0.93	0.79
Δ absolute Baseline - T32	-29 (-37 ; -26)	-27 (-40 ; -18)	-25 (-40 ; -20)	0.67	0.46	0.79	0.74	0.78
Δ relative Baseline - T32	-67.3 (-79.4 ; -59.1)	-62.8 (-90.9 ; -37.5)	-67.6 (-80 ; -49)	0.84	1.00	0.69	0.91	0.86
SpO2								
Baseline	96 (94 ; 97)	97 (93 ; 97)	99 (95 ; 100)	1.00	0.095	0.063	0.087	0.027
T32	92 (70 ; 96)	91 (40 ; 98)	69 (61 ; 93)	0.81	0.087	0.39	0.26	0.12
Δ absolute Baseline - T32	-5 (-27 ; 2)	-4 (-57 ; 1)	-26 (-39 ; -5)	1.00	0.11	0.22	0.21	0.081
Δ relative Baseline - T32	-5.15 (-27.8 ; 2.13)	-4.21 (-58.8 ; 1.03)	-27.4 (-39 ; -5.1)	1.00	0.15	0.22	0.24	0.099
FIO2								
Baseline	21 (21 ; 40)	25 (21 ; 35)	21 (21 ; 30)	0.92	1.00	0.68	0.89	0.76
T32	100 (100 ; 100)	100 (100 ; 100)	100 (100 ; 100)					
Δ absolute Baseline - T32	79 (60 ; 79)	75 (65 ; 79)	79 (70 ; 79)	0.92	1.00	0.68	0.89	0.76
Δ relative Baseline - T32	376 (150 ; 376)	300 (186 ; 376)	376 (233 ; 376)	0.92	1.00	0.68	0.89	0.76
FC								
Baseline	101 (83 ; 126)	94 (81 ; 118)	93 (81 ; 106)	0.69	0.45	0.90	0.73	0.57
T32	139 (133 ; 145)	140 (133 ; 155)	111 (100 ; 128)	0.97	0.016	0.036	0.004	0.003
Δ absolute Baseline - T32	44 (16 ; 62)	44 (15 ; 61)	30 (0 ; 39)	0.86	0.11	0.25	0.18	0.073
Δ relative Baseline - T32	46.7 (13.7 ; 74.7)	45.8 (12.7 ; 64.9)	34.4 (0 ; 43.8)	0.86	0.19	0.25	0.25	0.11
T°C								
Baseline	39.4 (39.1 ; 39.6)	39.3 (38.9 ; 40.6)	38.8 (38.2 ; 40.8)	0.88	0.31	0.32	0.46	0.23
T32	39.2 (38.8 ; 39.6)	39.1 (38.7 ; 40)	38.5 (37.9 ; 40.7)	0.95	0.15	0.17	0.21	0.078
Δ absolute Baseline - T32	0 (-0.4 ; 0)	-0.2 (-0.6 ; 0.2)	-0.3 (-0.6 ; -0.1)	0.89	0.17	0.73	0.52	0.31
Δ relative Baseline - T32	0 (-1.02 ; 0)	-0.514 (-1.48 ; 0.514)	-0.773 (-1.53 ; -0.245)	0.85	0.14	0.55	0.38	0.20
pH								
Baseline	7.38 (7.31 ; 7.47)	7.42 (7.38 ; 7.43)	7.39 (7.35 ; 7.49)	0.24	0.67	0.68	0.51	1.00

T32	7.25 (6.93 ; 7.27)	7.18 (7.16 ; 7.55)	7.06 (6.94 ; 7.33)	0.89	0.79	0.28	0.65	0.42
Δ absolute Baseline - T32	-0.21 (-0.38 ; -0.12)	-0.24 (-0.26 ; 0.12)	-0.33 (-0.43 ; -0.1)	0.95	0.65	0.29	0.64	0.35
Δ relative Baseline - T32	-2.85 (-5.2 ; -1.62)	-3.23 (-3.5 ; 1.62)	-4.47 (-5.83 ; -1.36)	1.00	0.69	0.31	0.65	0.37
pO2								
Baseline	96 (88 ; 194)	119 (99 ; 160)	102 (96 ; 143)	0.21	0.33	0.42	0.30	0.98
T32	279 (81 ; 432)	235 (129 ; 411)	111 (72 ; 366)	1.00	0.22	0.15	0.24	0.099
Δ absolute Baseline - T32	183 (-113 ; 344)	116 (30 ; 286)	15 (-71 ; 264)	0.84	0.42	0.095	0.30	0.13
Δ relative Baseline - T32	191 (-58.2 ; 391)	97.5 (30.3 ; 229)	14.9 (-49.7 ; 259)	0.69	0.31	0.15	0.29	0.13
pCO2								
Baseline	52 (40 ; 60)	49 (47 ; 51)	49 (42 ; 53)	0.30	0.46	1.00	0.53	0.66
T32	28 (21 ; 59)	28 (12 ; 41)	52 (21 ; 75)	1.00	0.59	0.38	0.68	0.39
Δ absolute Baseline - T32	-20 (-28 ; -1)	-21 (-37 ; -6)	7 (-31 ; 26)	0.89	0.42	0.24	0.45	0.22
Δ relative Baseline - T32	-47.5 (-53.1 ; -1.67)	-42.9 (-75.5 ; -12.8)	15.6 (-58.5 ; 53.1)	1.00	0.45	0.31	0.52	0.27
HCO3-								
Baseline	27.2 (26.4 ; 29.4)	27.7 (26.8 ; 29.4)	27 (26.6 ; 28.4)	0.33	0.81	0.17	0.33	0.32
T32	10.5 (8.5 ; 11)	10.3 (9.4 ; 13.7)	12.4 (8.8 ; 19.6)	0.64	0.28	0.84	0.59	0.42
Δ absolute Baseline - T32	-17.4 (-18.4 ; -16.2)	-17.3 (-19.7 ; -14)	-14.4 (-18.3 ; -7.4)	0.94	0.31	0.55	0.56	0.31
Δ relative Baseline - T32	-62.6 (-67.8 ; -59.6)	-62.7 (-67.5 ; -50.5)	-53.7 (-66.9 ; -27.4)	0.84	0.31	0.55	0.54	0.31
Hémoglobine								
Baseline	8.7 (8.2 ; 10.4)	9.3 (8.4 ; 11.4)	9.6 (9.2 ; 10.8)	0.60	0.22	0.55	0.41	0.24
T32	12.3 (11.4 ; 13.6)	13.2 (11.7 ; 14.1)	12.5 (11.1 ; 14.8)	0.34	0.84	0.88	0.70	0.98
Δ absolute Baseline - T32	3.9 (1.8 ; 4.8)	2.7 (1.8 ; 5.6)	2.2 (1.6 ; 5.6)	1.00	0.39	0.55	0.64	0.35
Δ relative Baseline - T32	40.2 (17.3 ; 58.5)	27.6 (15.8 ; 65.9)	22.9 (15.7 ; 60.9)	1.00	0.31	0.42	0.50	0.25
Lactate								
Baseline	1 (0.75 ; 2.3)	1.4 (1 ; 1.8)	1.7 (1.2 ; 2.4)	0.72	0.31	0.50	0.52	0.30
T32	10.6 (7.5 ; 12)	9.1 (9 ; 11)	9.5 (5.4 ; 12)	0.38	0.54	0.97	0.64	0.66
Δ absolute Baseline - T32	8.3 (6.5 ; 11.2)	7.6 (7.3 ; 10)	7.8 (3 ; 10.7)	0.65	0.34	0.80	0.63	0.46
Δ relative Baseline - T32	650 (361 ; 1500)	543 (406 ; 1000)	459 (125 ; 823)	0.84	0.55	0.31	0.58	0.31
Sodium								
Baseline	144 (143 ; 145)	145 (143 ; 147)	144 (141 ; 146)	0.76	1.00	0.71	0.87	0.81
T32	137 (134 ; 142)	139 (135 ; 139)	139 (137 ; 146)	0.86	0.44	0.64	0.65	0.38
Δ absolute Baseline - T32	-6 (-10 ; -2)	-8 (-8 ; -4)	-4 (-6 ; 0)	0.71	0.19	0.12	0.16	0.070
Δ relative Baseline - T32	-4.2 (-6.94 ; -1.39)	-5.44 (-5.59 ; -2.8)	-2.84 (-4.17 ; 0)	0.74	0.17	0.14	0.20	0.078
Potassium								
Baseline	3.6 (3.2 ; 3.7)	3.4 (2.9 ; 3.6)	3.5 (2.9 ; 3.7)	0.29	0.67	0.67	0.55	1.00
T32	6.3 (5.2 ; 8)	5.5 (4.8 ; 7)	5.9 (4.1 ; 7.8)	0.31	0.25	1.00	0.40	0.53
Δ absolute Baseline - T32	3 (1.5 ; 4.3)	2.1 (1.8 ; 3.5)	2.7 (0.6 ; 4.4)	0.42	0.69	1.00	0.70	0.86

Δ relative Baseline - T32	93.8 (40.5 ; 116)	65.5 (50 ; 100)	77.1 (17.1 ; 129)	0.55	0.84	1.00	0.83	0.95
Aa-G								
Baseline	-8.27 (-90.8 ; 0.48)	-6.75 (-14.5 ; 25.8)	-4.77 (-10 ; 9.65)	0.69	0.69	1.00	0.86	0.86
T32	394 (246 ; 558)	443 (251 ; 546)	546 (321 ; 575)	1.00	0.42	0.22	0.42	0.21
Δ absolute Baseline - T32	405 (254 ; 649)	445 (258 ; 561)	538 (326 ; 579)	1.00	0.69	0.55	0.78	0.51
Δ relative Baseline - T32	-30.7 (-430 ; 756)	-38.6 (-222 ; 12.9)	-61.7 (-164 ; 55.7)	0.42	0.42	0.84	0.56	0.51
ROSC				1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
No (dead)	1 (20.0 %)	1 (20.0 %)	1 (20.0 %)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Yes	4 (80.0 %)	4 (80.0 %)	4 (80.0 %)					

Variables are described in median (minimum; maximum).

*p-value of the Wilcoxon exact test for continuous variables or Fisher's exact test for the categorical variable (ROSC).

**p-value of the Kruskal-Wallis exact test for continuous variables or Fisher's exact test for the categorical variable (ROSC).

Variation between Baseline and T32:

Δ absolute Baseline – T32 = Value at T32 – Value at Baseline

Δ relative Baseline – T32 = $\frac{\text{Value at T32} - \text{Value at Baseline}}{\text{Value at Baseline}}$

Alveolar-arterial gradient (Aa-G):

$$GAa = (713 \times FiO_2) - \left(\frac{pCO_2}{0.8} \right) - paO_2$$

Appendix 2: Complete data of the fifteen pigs.

Dose of epinephrine	0.25 mg					0.50 mg					1 mg				
Pig number	1	6	8	10	12	4	5	7	11	15	2	3	9	13	14
Weight (kg)	66.3	57	55	49.5	45.4	58.3	63.5	53.9	50	51.7	65.7	61.1	46.4	63.4	52
ETCO2															
Baseline	47	55	44	34	48	48	46	43	44	41	50	44	37	51	39
T32	15	18	18	7	19	30	14	16	4	22	10	12	12	26	19
Δ absolute Baseline - T32	-32	-37	-26	-27	-29	-18	-32	-27	-40	-19	-40	-32	-25	-25	-20
Δ relative Baseline - T32	-68.1	-67.3	-59.1	-79.4	-60.4	-37.5	-69.6	-62.8	-90.9	-46.3	-80	-72.7	-67.6	-49	-51.3
SpO2															
Baseline	96	97	94	96	97	97	95	97	93	97	98	99	99	95	100
T32	83	70	96	96	92	98	91	87	91	40	93	77	65	69	61
Δ absolute Baseline - T32	-13	-27	2	0	-5	1	-4	-10	-2	-57	-5	-22	-34	-26	-39
Δ relative Baseline - T32	-13.5	-27.8	2.13	0	-5.15	1.03	-4.21	-10.3	-2.15	-58.8	-5.1	-22.2	-34.3	-27.4	-39
FIO2															
Baseline	40	25	21	21	21	25	35	25	21	21	25	30	21	21	21
T32	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Δ absolute Baseline - T32	60	75	79	79	79	75	65	75	79	79	75	70	79	79	79
Δ relative Baseline - T32	150	300	376	376	376	300	186	300	376	376	300	233	376	376	376
FC															
Baseline	101	126	83	117	89	90	81	96	118	94	93	81	106	89	100
T32	142	NA	145	133	136	NA	NA	140	133	155	125	111	107	128	100
Δ absolute Baseline - T32	41	NA	62	16	47	NA	NA	44	15	61	32	30	1	39	0
Δ relative Baseline - T32	40.6	NA	74.7	13.7	52.8	NA	NA	45.8	12.7	64.9	34.4	37	0.943	43.8	0
T°C															
Baseline	39.5	39.6	39.4	39.2	39.1	40.6	39.6	39.3	38.9	38.9	38.8	38.2	39.3	40.8	38.4
T32	39.5	39.6	39.2	38.8	39.1	40	39.8	38.8	38.7	39.1	38.5	37.9	38.7	40.7	38.2
Δ absolute Baseline - T32	0	0	-0.2	-0.4	0	-0.6	0.2	-0.5	-0.2	0.2	-0.3	-0.3	-0.6	-0.1	-0.2
Δ relative Baseline - T32	0	0	-0.508	-1.02	0	-1.48	0.505	-1.27	-0.514	0.514	-0.773	-0.785	-1.53	-0.245	-0.521
pH															
Baseline	7.39	7.31	7.38	7.47	7.37	7.4	7.38	7.43	7.43	7.42	7.35	7.39	7.49	7.37	7.43
T32	7.27	6.93	7.17	7.25	7.25	7.16	7.26	7.17	7.55	7.18	7.25	7.06	7.33	6.94	7.06
Δ absolute Baseline - T32	-0.12	-0.38	-0.21	-0.22	-0.12	-0.24	-0.12	-0.26	0.12	-0.24	-0.1	-0.33	-0.16	-0.43	-0.37
Δ relative Baseline - T32	-1.62	-5.2	-2.85	-2.95	-1.63	-3.24	-1.63	-3.5	1.62	-3.23	-1.36	-4.47	-2.14	-5.83	-4.98
pO2															
Baseline	88	194	96	101	88	125	160	119	103	99	121	143	102	96	97
T32	321	81	279	142	432	411	324	235	152	129	139	72	366	111	73

Dose of epinephrine	0.25 mg					0.50 mg					1 mg				
Pig number	1	6	8	10	12	4	5	7	11	15	2	3	9	13	14
Δ absolute Baseline - T32	233	-113	183	41	344	286	164	116	49	30	18	-71	264	15	-24
Δ relative Baseline - T32	265	-58.2	191	40.6	391	229	102	97.5	47.6	30.3	14.9	-49.7	259	15.6	-24.7
pCO ₂															
Baseline	49	60	52	40	56	48	51	49	49	47	53	49	42	51	45
T32	23	59	32	21	28	41	25	28	12	41	22	75	21	66	52
Δ absolute Baseline - T32	-26	-1	-20	-19	-28	-7	-26	-21	-37	-6	-31	26	-21	15	7
Δ relative Baseline - T32	-53.1	-1.67	-38.5	-47.5	-50	-14.6	-51	-42.9	-75.5	-12.8	-58.5	53.1	-50	29.4	15.6
HCO ₃ ⁻															
Baseline	27	27.2	27.5	26.4	29.4	26.8	27.6	28.9	29.4	27.7	26.6	27	28.4	26.8	27.5
T32	9.6	11	10.5	8.5	11	12.8	10.3	9.4	9.7	13.7	8.8	19.6	10.1	12.4	13.5
Δ absolute Baseline - T32	-17.4	-16.2	-17	-17.9	-18.4	-14	-17.3	-19.5	-19.7	-14	-17.8	-7.4	-18.3	-14.4	-14
Δ relative Baseline - T32	-64.4	-59.6	-61.8	-67.8	-62.6	-52.2	-62.7	-67.5	-67	-50.5	-66.9	-27.4	-64.4	-53.7	-50.9
Hémoglobine															
Baseline	9.7	8.2	8.4	10.4	8.7	8.5	8.4	9.8	11.4	9.3	9.5	9.2	9.6	10.8	10.5
T32	13.6	13	12.3	12.2	11.4	14.1	13.6	12.5	13.2	11.7	11.1	14.8	11.8	12.5	13.7
Δ absolute Baseline - T32	3.9	4.8	3.9	1.8	2.7	5.6	5.2	2.7	1.8	2.4	1.6	5.6	2.2	1.7	3.2
Δ relative Baseline - T32	40.2	58.5	46.4	17.3	31	65.9	61.9	27.6	15.8	25.8	16.8	60.9	22.9	15.7	30.5
Lactate															
Baseline	0.75	0.9	2.3	2	1	1.4	1.8	1	1.4	1.5	2.4	1.2	1.7	1.3	2.1
T32	12	12	10.6	9.4	7.5	9	9.1	11	9.6	9.1	5.4	7.7	9.5	12	10.1
Δ absolute Baseline - T32	11.2	11.1	8.3	7.4	6.5	7.6	7.3	10	8.2	7.6	3	6.5	7.8	10.7	8
Δ relative Baseline - T32	1500	1233	361	370	650	543	406	1000	586	507	125	542	459	823	381
Sodium															
Baseline	144	144	143	144	145	145	143	147	143	145	146	144	143	145	141
T32	137	134	137	142	139	137	139	139	135	139	146	138	139	139	137
Δ absolute Baseline - T32	-7	-10	-6	-2	-6	-8	-4	-8	-8	-6	0	-6	-4	-6	-4
Δ relative Baseline - T32	-4.86	-6.94	-4.2	-1.39	-4.14	-5.52	-2.8	-5.44	-5.59	-4.14	0	-4.17	-2.8	-4.14	-2.84
Potassium															
Baseline	3.3	3.7	3.2	3.6	3.7	3.4	3.6	3.2	3.5	2.9	3.5	3.4	3.5	3.7	2.9
T32	6.4	8	6.2	6.3	5.2	5.5	5.4	5.8	7	4.8	4.1	7.8	6.2	4.7	5.9
Δ absolute Baseline - T32	3.1	4.3	3	2.7	1.5	2.1	1.8	2.6	3.5	1.9	0.6	4.4	2.7	1	3
Δ relative Baseline - T32	93.9	116	93.8	75	40.5	61.8	50	81.2	100	65.5	17.1	129	77.1	27	103
ROSC (Yes/No)	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes

Résumé de la Thèse :

Introduction : Les recommandations internationales conseillent d'administrer 1mg d'épinéphrine toutes les trois à cinq minutes pendant la réanimation cardiopulmonaire (RCP) mais la dose optimale d'épinéphrine reste inconnue. Le taux de lactate et le pH sanguins sont des indicateurs de perfusion tissulaire et sont associés au pronostic des patients gravement malades. L'objectif principal de cette étude était de décrire l'impact de différentes doses plus faibles d'épinéphrine sur le statut acido-basique pendant la RCP.

Méthodologie : Quinze porcs *Landrace* ont été randomisés pour recevoir 0.25mg, 0.5mg ou 1mg d'épinéphrine toutes les cinq minutes. L'arrêt cardiaque a été provoqué par une fibrillation ventriculaire et maintenu tout au long de l'expérience. Après cinq minutes de *no flow*, une RCP automatisée a été lancée pendant trente minutes. Les gaz du sang artériels ont été recueillis et analysés pendant la RCP à T₀, T₅, T₁₇ et T₃₂.

Résultats : Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes dans les valeurs des gaz du sang à T₀ (*Baseline*). Après la RCP, les différences observées pour toutes les variables mesurées sont restées non significatives entre les groupes : pH (p=0,65), pO₂ (p=0,24), pCO₂ (p=0,68), HCO₃⁻ (p=0,59), lactate (p=0,64), ETCO₂ (p=0,93), SpO₂ (p=0,26), T°C (p=0,21), hémoglobine (p=0,70), sodium (p=0,65), potassium (p=0,40) et le gradient alvéolo-artériel en oxygène (p=0,42). De la même façon, il n'y avait aucune différence significative au niveau de ces paramètres entre le groupe recevant 1mg d'épinéphrine et les groupes recevant moins d'1mg d'épinéphrine. Nous avons observé l'apparition d'une acidémie pendant la RCP, qui semblait augmenter à mesure que la dose d'épinéphrine était plus élevée [Différence relative du pH entre T₀ et T₃₂ : -2,85% ; -3,23% ; -4,47% (p=0,65)].

Conclusion : La réduction de la dose d'épinéphrine administrée pendant la RCP n'a pas été associée de manière significative à une différence au niveau des paramètres des gaz sanguins artériels, mais des doses d'épinéphrine plus élevées semblent augmenter l'acidémie dans un modèle porcin d'arrêt cardiaque prolongé.

Mots-Clefs : Statut acido-basique, Gaz du sang, Réanimation cardio-pulmonaire, Epinéphrine, Arrêt cardiaque.

Titre en Anglais : Impact of lower doses of epinephrine on blood gases in cardiac arrest: experimental study on pig model.

Thèse en Médecine d'Urgence - Année 2020

Université de Lorraine

Faculté de Médecine de Nancy

9 Avenue de la forêt de Haye

54505 Vandoeuvre les Nancy Cedex
