

# L'arrêt cardiaque — Protection cérébrale post-arrêt cardiaque

## Cardiac arrest — Post-cardiac arrest neuroprotection

H. Lanclas · S. Ricômes · J. Fichet · A. Cariou

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

### Situation du problème

Chaque année, 30 à 50 000 nouveaux cas de morts subites, le plus souvent extrahospitalières, surviennent en France. Parmi les patients dont l'arrêt cardiaque a pu être initialement réanimé, 10 à 30 % seulement sortiront de l'hôpital avec peu ou pas de séquelles [1,2]. Chez les patients qui survivent à la phase initiale de leur prise en charge préhospitalière, l'évolution est en effet habituellement marquée par deux types d'événements :

- un syndrome d'ischémie–reperfusion qui apparaît généralement dès les premières heures sous la forme d'un tableau stéréotypé dont la forme extrême comporte un état de choc, un syndrome inflammatoire systémique et des désordres biologiques sévères [3]. En l'absence de traitement rapide et adapté, ce syndrome post-arrêt cardiaque (ou *postresuscitation disease*) aboutit en règle à un syndrome de défaillance multiviscérale et au décès rapide ;
- un pronostic neurologique sombre : deux tiers environ des patients qui survivent au syndrome de reperfusion précoce présentent par la suite des lésions cérébrales évoluant soit vers un décès, soit vers des séquelles aboutissant à un état végétatif persistant puis permanent.

La fréquence et l'intensité de ces complications dépendent essentiellement du délai de prise en charge initiale, de l'efficacité des manœuvres de réanimation et du temps écoulé avant la restauration d'une hémodynamique spontanée efficace. Au-delà des progrès thérapeutiques réalisés dans la prise en charge initiale du choc, la prévention des complications cérébrales constitue un enjeu majeur, vital et fonctionnel.

---

H. Lanclas · S. Ricômes · J. Fichet · A. Cariou (✉)  
Inserm U970, Service de réanimation médicale,  
hôpital Cochin–Saint-Vincent-de-Paul–La Roche-Guyon,  
université Paris-Descartes,  
27, rue du Faubourg Saint-Jacques,  
F-75679 Paris cedex 14, France  
e-mail : alain.cariou@cch.aphp.fr

### Physiopathologie du syndrome post-arrêt cardiaque

La physiopathologie du syndrome post-arrêt cardiaque est complexe et demeure partiellement élucidée. Elle est cependant dominée par un syndrome d'ischémie–reperfusion globale (touchant l'ensemble des organes et notamment le cerveau) et par une activation non spécifique de la réponse inflammatoire de l'organisme. Cette activation de la réponse inflammatoire systémique s'associe à des modifications secondaires de la coagulation génératrices de lésions endothéliales, responsables à leur tour de phénomènes de microthromboses et d'augmentation de la perméabilité capillaire. Les modèles animaux d'arrêt cardiaque « réanimé » montrent qu'il existe une aggravation des lésions pendant la phase de reperfusion au cours des premières heures, voire des premiers jours, expliquant l'efficacité de certaines mesures thérapeutiques retardées, comme l'hypothermie thérapeutique.

### Manifestations du syndrome post-arrêt cardiaque

Le syndrome post-arrêt cardiaque constitue désormais une entité nosologique parfaitement identifiée et constitue une cible thérapeutique majeure. Ce syndrome comporte un ensemble de manifestations cliniques et biologiques relativement stéréotypées. L'intensité de ces manifestations est variable, mais elle est grossièrement proportionnelle à la durée et à la difficulté de la réanimation initiale [4]. L'existence d'un défaut de perfusion cérébrale, engendré par ces perturbations cardiocirculatoires, pourrait aggraver le pronostic neurologique de ces patients. La défaillance hémodynamique domine habituellement le tableau clinique, même si l'atteinte est fréquemment multiviscérale.

### Défaillance neurologique

Les lésions neurologiques anoxo-ischémiques entraînent la majorité des décès observés chez les patients initialement

réanimés d'un arrêt cardiaque. Ces lésions neurologiques peuvent habituellement être cliniquement décelées à partir du troisième jour de réanimation. Ainsi, en l'absence de sédation, l'examen clinique pratiqué entre les troisième et septième jours est très performant en termes de pronostic neurologique. La persistance d'anomalies neurologiques sévères au-delà de ce délai aboutit en règle à un décès plus ou moins rapide selon leur gravité.

Au cours de la dernière décennie, le dogme classique selon lequel les dégâts tissulaires cérébraux n'étaient imputables qu'à l'interruption circulatoire initiale a été largement remis en cause. Les données issues de modèles expérimentaux ont montré que les lésions tissulaires initiales s'aggravaient au cours des premières heures postreperfusion. En effet, les dégâts tissulaires cérébraux initiés par l'interruption circulatoire s'accroissent au cours de la phase de reperfusion. Les travaux expérimentaux et cliniques montrent qu'il existe au cours de la phase post-arrêt cardiaque une diminution du débit sanguin cérébral associée à une diminution de l'extraction cérébrale en oxygène [5]. La réduction du débit sanguin cérébral, qui semble être en rapport avec une majoration transitoire des résistances vasculaires cérébrales, se corrige très progressivement au cours des 72 premières heures.

### Choc post-arrêt cardiaque

L'insuffisance circulatoire aiguë post-arrêt cardiaque correspond à un choc mixte comprenant une composante cardiogénique et périphérique :

- la défaillance myocardique est très souvent au premier plan. Elle est caractérisée par une dysfonction systolique sévère, mais réversible chez les survivants [6]. En effet, la dysfonction ventriculaire gauche débute de façon précoce, dès les premières minutes suivant la restauration d'une activité circulatoire spontanée, et elle est habituellement réversible dans un délai de 48 à 72 heures [7–10]. Sa survenue semble favorisée non seulement par l'existence d'une cause coronaire, mais également par les difficultés de la réanimation initiale (qualité et nombre de chocs électriques externes, dose d'adrénaline employée, durée globale de l'interruption circulatoire) ;
- cette dysfonction myocardique est associée à une vasoplégie liée au syndrome d'inflammation généralisée qui est bien documenté en post-arrêt cardiaque chez l'homme [4]. Cette vasoplégie se traduit par la nécessité de maintenir un traitement vasopresseur associé à un remplissage vasculaire au cours des premiers jours. Cette défaillance circulatoire pourrait également être favorisée par la survenue d'une insuffisance surrénalienne relative, similaire à celle qui est observée au cours du choc septique [11,12].

### Autres défaillances d'organes

En l'absence de traitement rapide et adapté, le choc post-arrêt cardiaque aboutit généralement à un syndrome de défaillance multiviscérale, responsable d'environ un tiers des décès, généralement précoces [13,14,15]. Les défaillances habituellement observées sont principalement rénales et respiratoires, atteignant 40 à 50 % des patients réanimés d'un arrêt cardiaque. L'hypoxémie (conséquence d'une atteinte pulmonaire directe ou indirecte), le choc cardiogénique (associé à la sidération myocardique), l'insuffisance rénale aiguë et la défaillance hépatique peuvent aggraver le pronostic et retarder la récupération neurologique.

### Mesures de protection cérébrale post-arrêt cardiaque

L'existence d'une aggravation des lésions au cours de la phase de reperfusion qui succède à la reprise d'activité circulatoire a ouvert la voie visant à tester le bénéfice de traitements susceptibles de limiter les conséquences du syndrome post-arrêt cardiaque, notamment sur le plan neurologique.

#### Hypothermie induite

D'après les données expérimentales animales, l'hypothermie légère ou modérée, ciblant une température corporelle centrale comprise entre 32 et 34 °C, permet d'exercer des effets neuroprotecteurs par le biais de plusieurs mécanismes d'action :

- réduction du métabolisme cérébral, rétablissant un meilleur couplage entre demande et apports énergétiques [5] ;
- diminution des phénomènes d'apoptose, qui correspond à une mort cellulaire retardée [16,17], ainsi que des anomalies de fonctionnement des mitochondries [18] ;
- ralentissement de la cascade neuroexcitatrice (processus de libération locale importante de peptides neurotransmetteurs neuroexcitateurs comme le glutamate), permettant de limiter les lésions d'ischémie-reperfusion [19,20] ;
- diminution de la réponse inflammatoire locale ;
- réduction de la production de radicaux libres oxygénés ;
- protection de la barrière hématoencéphalique [21–23].

#### Données d'efficacité clinique

Concernant l'hypothermie induite, les essais préliminaires, dont les résultats plaidaient en faveur de l'hypothermie thérapeutique, ont permis la publication en 2002 de deux essais cliniques randomisés et contrôlés de plus grande envergure, qui ont clairement confirmé son efficacité sur des collectifs de malades plus importants :

- dans la première étude, européenne et multicentrique, 275 patients réanimés pour un arrêt cardiaque préhospitalier ont été randomisés en deux groupes (normothermie et hypothermie). Les résultats étaient clairement en faveur du refroidissement, puisque 55 % des patients traités par hypothermie modérée (32 à 34 °C pendant 24 heures) présentaient un bon pronostic neurologique à six mois contre seulement 39 % dans le groupe témoin traité par normothermie (odds ratio : 1,40 [1,08–1,81] ;  $p = 0,009$ ) [24]. De plus, ce bon résultat neurologique s'accompagnait d'une diminution significative de la mortalité dans le groupe traité (41 versus 55 % ; odds ratio : 0,74 [0,58–0,95] ;  $p = 0,02$ ) ;
- la seconde étude, australienne et monocentrique, comportait un effectif moindre (77 patients), mais une méthodologie presque similaire avec une randomisation en deux groupes (normothermie versus hypothermie à 33 °C pendant 12 heures) et un refroidissement débuté précocement (dans l'ambulance préhospitalière) [25]. Les résultats étaient encore plus nettement en faveur de l'hypothermie thérapeutique, avec un taux de survie sans séquelle majeure de 49 contre seulement 26 % dans le groupe témoin ( $p = 0,046$ ), bénéfice confirmé en analyse multivariée (odds ratio : 5,25 [1,47–18,76] ;  $p = 0,011$ ).

La publication simultanée de ces deux essais au cours de l'année 2002 a été déterminante et a conduit à une modification rapide des recommandations internationales, portant sur la prise en charge des patients victimes d'un arrêt cardiorespiratoire. Les experts de l'ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) recommandent désormais l'emploi systématique d'une hypothermie modérée (32 à 34 °C) maintenue pendant 12 à 24 heures chez tout adulte comateux au décours d'une ressuscitation réalisée pour un arrêt cardiorespiratoire extrahospitalier consécutif à une fibrillation ventriculaire [26]. De plus, ces mêmes experts concluent à l'existence d'un bénéfice potentiel (mais non démontré) à employer cette technique chez les patients réanimés pour un arrêt cardiorespiratoire intrahospitalier ou consécutif à un trouble du rythme autre qu'une fibrillation ventriculaire.

### Méthodes de refroidissement

Il existe de nombreuses méthodes de refroidissement pouvant être combinées entre elles, et pouvant être associées à l'usage de traitements médicamenteux antipyrétiques, en particulier lorsque la température cible est difficile à atteindre.

#### • Méthodes de refroidissement externe

Elles sont basées sur la perte de chaleur obtenue par la convection (transfert de chaleur avec l'air environnant) et la conduction (transfert de chaleur entre deux surfaces).

**Application d'air froid.** Cette méthode, qui repose sur la mise en contact de la plus grande surface cutanée possible avec de l'air refroidi, permet d'abaisser la température en moyenne de 1,1 °C par heure [27]. Elle consiste à envelopper le patient d'une couche d'air froid continuellement renouvelée qui entraîne un refroidissement par convection. Ce système est très fréquemment employé, car il peut être mis en œuvre facilement et avec des moyens techniques réduits. Il suffit de réaliser un véritable « tunnel glacé » autour du patient, à l'aide de draps régulièrement humidifiés, tendus sur des arceaux métalliques adaptés. Un large récipient, rempli de glace régulièrement renouvelée et sur laquelle souffle un ventilateur, est disposé aux pieds du patient, à l'entrée de ce tunnel. L'ensemble forme ainsi un tunnel enveloppant le patient et dans lequel s'écoule un air froid. Ce même principe est à la base du fonctionnement des systèmes de refroidissement comportant un matelas et une couverture à l'intérieur desquels circule de l'air froid pulsé à température contrôlée par une console externe (Therakool™, Kinetic Concepts, Wareham, Royaume-Uni).

**Application de glace.** Des packs de glaces peuvent être posés sur les principaux axes vasculaires, et le refroidissement s'effectue alors essentiellement par conduction. Cette méthode induit un refroidissement relativement lent, mais peut être parfois associée à la précédente pour atteindre plus rapidement l'objectif. Elle est utilisable en période préhospitalière à l'aide de packs de glace conservés à cet effet dans les ambulances [28]. Cependant, cette méthode n'est pas dénuée de dangers, car le contact de la glace peut entraîner des brûlures locales, en particulier en cas de contact direct avec la peau. Aussi, pour tenter d'allier efficacité (taux de refroidissement jusqu'à environ 3 °C/h), simplicité (principalement pour le préhospitalier) et sécurité d'emploi, des « couvertures » refroidissantes et autocollantes, aux dimensions adaptées et faites de cellules de glace mêlées à du graphite (ce qui améliore de 60 fois la conductivité thermique de la glace), sont actuellement commercialisées (Emcools™, EmcoolsPad, Vienne, Autriche).

**Application de liquide froid.** L'immersion complète dans l'eau froide est extrêmement efficace (jusqu'à 9,7 °C/h) mais n'est pas utilisée en pratique en raison de la difficulté de sa mise en place. Elle consiste à immerger le patient dans un bain glacé jusqu'à obtention de la température souhaitée. Fonctionnant sur un principe similaire mais plus simple à utiliser, différents systèmes sont actuellement commercialisés. Les systèmes Arctic Sun™ (Medivance, Louisville, CO, États-Unis) et Blanketrol III™ (Arcomed, Rueil Malmaison, France) intègrent une technique dérivée de ce principe en faisant circuler au contact du patient de l'eau refroidie. Avec le système Arctic Sun™, l'eau refroidie circule dans des coussins adhésifs très fins (3 mm d'épaisseur), qui

adhèrent à la peau grâce à une fine couche d'hydrogel. Ces coussins, qui permettent de recouvrir jusqu'à 40 % de la surface cutanée totale, sont reliés à une console externe comportant une pompe qui assure la circulation du liquide froid dans le circuit. Avec le système Blanketrol III™, l'eau refroidie circule au contact de la peau dans des « couvertures » placées tout autour du patient.

**Casque réfrigérant.** Compte tenu du *ratio* entre débit sanguin cérébral et surface cutanée concernée, le refroidissement par ce moyen est relativement peu efficace chez l'adulte, tandis qu'il serait beaucoup plus performant chez le nouveau-né et le nourrisson. Très peu de données cliniques permettent de se faire une opinion claire sur l'efficacité de ces systèmes. Néanmoins, dans une étude randomisée, publiée en 2001, comparant 14 patients en normothermie et 16 patients en hypothermie thérapeutique par casque réfrigérant, les auteurs ont montré que le refroidissement corporel pouvait être obtenu en moyenne trois heures après le retour à une activité circulatoire spontanée [29]. Ce délai est comparable aux délais de refroidissement observés avec d'autres systèmes de refroidissement.

- Méthodes de refroidissement interne

**Refroidissement endovasculaire.** Plusieurs firmes mettent à disposition des systèmes endovasculaires qui permettent d'obtenir une vitesse de refroidissement supérieure à celle qui peut être atteinte avec un refroidissement externe. Deux systèmes sont actuellement commercialisés (Celsius Control System™, Innercol Therapies, San Diego, États-Unis et Coolgard 3000™, Alsius Corp., Irvine, CA, États-Unis), fonctionnant tous deux sur un principe similaire. La méthode consiste à insérer dans la veine cave inférieure (par voie veineuse fémorale) un cathéter doté d'une enveloppe externe, dans laquelle circule un liquide refroidi par l'intermédiaire d'un circuit externe. Le système permet de refroidir rapidement le flux sanguin veineux cave inférieure, puis de maintenir la température au niveau souhaité et de réchauffer le patient en fin de traitement. Après arrêt cardiaque ou traumatisme crânien, plusieurs études cliniques ont montré que la technique était d'utilisation simple et permettait d'obtenir des délais de refroidissement raccourcis par rapport aux délais habituellement nécessaires avec le refroidissement externe [30,31]. De plus, l'implantation du cathéter ne semble pas induire de complication particulière. Des études cliniques sont actuellement en cours pour évaluer la place précise de cette technique par rapport au refroidissement conventionnel dans différents domaines, notamment en post-arrêt cardiaque et après accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique [32].

**Perfusion de sérum froid.** En fonction des vitesses de perfusion employées, l'administration rapide d'environ 30 à 40 ml/kg de sérum froid à 4 °C permet, par conduction,

de diminuer la température corporelle de 0,6 à 3,2 °C. Une étude récente a montré que cette méthode permettait de diminuer la température de 1,6 °C en 25 minutes sans entraîner de complication particulière [33]. De plus, ce remplissage vasculaire précoce permet la correction d'une éventuelle hypovolémie. En revanche, si cette technique est efficace pour induire rapidement l'hypothermie, notamment en période préhospitalière [34,35], elle ne permet pas son entretien qui nécessite donc d'employer une seconde méthode, en relais de la première [36]. Ainsi, en l'absence de larges essais randomisés contrôlés, ces procédures doivent être utilisées avec précaution, surtout en présence d'une insuffisance cardiaque patente, même si aucun effet secondaire hémodynamique n'a été relevé.

**Circuits extracorporels.** Toute circulation sanguine extracorporelle réalisée sans réchauffement du circuit de restitution est susceptible d'induire ou d'accélérer une hypothermie, qu'il s'agisse d'une circulation extracorporelle veineuse ou artérioveineuse comme pratiquée dans certains ACR réfractaires. Sur le plan expérimental, il est possible d'utiliser une circulation veineuse extracorporelle avec refroidissement du circuit pour obtenir très rapidement une hypothermie [37]. Plus simplement, lorsqu'il est nécessaire de réaliser une épuration extrarénale, il est aisé d'obtenir le refroidissement par l'intermédiaire du circuit extracorporel, en particulier lorsque le circuit de restitution est lui-même refroidi pendant la séance [38]. Cette méthode permet d'obtenir un refroidissement rapide (environ 1,5 °C/h) et de maintenir ensuite une température constante.

**Refroidissement nasal.** Cette nouvelle méthode de refroidissement a été introduite très récemment et testée chez des patients en post-arrêt cardiaque. Il s'agit d'un cathéter nasal (système de refroidissement intranasal Rhino-Chill™) permettant de vaporiser un liquide refroidissant s'évaporant rapidement dans la cavité nasale. Cette grande cavité nasale est un échangeur de chaleur et se trouve juste au-dessous du cerveau. Le caractère portable du système et sa facilité d'utilisation suggèrent une simplicité et une rapidité d'emploi propres à un usage préhospitalier. Les conclusions d'une étude randomisée multicentrique (étude PRINCE) ont été récemment publiées, qui montrent des résultats encourageants en termes de faisabilité et d'efficacité [39].

### Traitements associés et surveillance de l'hypothermie

Quelle que soit la méthode utilisée, il est nécessaire de combattre les frissons qui, d'une part, empêchent d'atteindre l'objectif thermique et, d'autre part, entraînent une augmentation du métabolisme, néfaste en cas de lésion neurologique [40]. Le frisson est une réaction physiologique qui apparaît chez l'être humain au seuil approximatif de 36 °C (mais avec

une grande variation interindividuelle). Lorsqu'il survient, le frisson augmente la consommation globale en oxygène et constitue une gêne majeure à la réalisation et au maintien de l'hypothermie. Sa survenue peut être empêchée à l'aide de différents agents pharmacologiques, tels que les morphiniques, la clonidine, la kétansérine, le buspirone ou la néostigmine. Parmi les morphiniques, la péthidine (ou mépéridine) semble particulièrement efficace en raison de sa plus grande affinité pour les récepteurs kappa. Cependant, le plus souvent, il demeure nécessaire de recourir à une sédation-analgésie qui permet l'emploi associé d'une curarisation. Ainsi, la triple association benzodiazépine-morphinique-curare a été employée chez les patients inclus dans les deux études princeps qui ont montré l'efficacité de l'hypothermie thérapeutique dans le contexte de l'arrêt cardiaque [25,41]. La curarisation, associée à une sédation-analgésie, est donc le moyen le plus efficace pour parvenir à supprimer le frisson, mais elle doit être employée avec les précautions habituelles, notamment en termes de surveillance.

L'utilisation d'antipyrétiques est parfois nécessaire. Il s'agit essentiellement du paracétamol et de ses dérivés. Par leurs effets directs sur les centres de régulation thermique, ces traitements permettent de limiter l'hyperthermie lorsqu'elle existe, favorisant ainsi indirectement l'induction de l'hypothermie. Leur place précise est mal évaluée en traitement adjuvant des techniques d'hypothermie. De plus, ils apparaissent peu efficaces dans un grand nombre de cas, probablement en raison des lésions cérébrales qui perturbent la régulation thermique centrale.

Quelle que soit la méthode choisie, un monitoring continu de la température centrale est actuellement recommandé et apparaît indispensable, spécialement lors des phases de refroidissement et de réchauffement. Il doit être réalisé soit grâce à des thermomètres adaptés à des mesures de températures inférieures à 35 °C, soit préférentiellement à l'aide de systèmes intracorporels dédiés à cet usage (sonde vésicale, œsophagienne, voire rectale, cathéter vasculaire, etc.).

### Neuroprotection médicamenteuse

En dépit de nombreuses tentatives réalisées, aucun des traitements médicamenteux testés à la phase aiguë ou au décours de la réanimation n'a fait la preuve claire de sa capacité à diminuer les conséquences de l'ischémie cérébrale globale induite par l'arrêt cardiorespiratoire. Les traitements pharmacologiques testés dans les années 1980 (lidoflazine, nimodipine) ne sont pas parvenus à montrer de bénéfices, malgré une administration précoce après RACS [42]. Malgré des données animales encourageantes concernant leurs effets neuroprotecteurs, les différents agents sédatifs n'ont jamais fait la preuve de leur capacité à diminuer les conséquences cérébrales postanoxiques ; c'est le cas en particulier pour les barbituriques [43] et le diazépam [44]. Ainsi, en dehors de

situations particulières (hypothermie thérapeutique par exemple), il n'existe pas d'argument permettant de recommander l'emploi systématique d'une sédation pharmacologique chez les victimes d'arrêt cardiaque.

Actuellement, plusieurs molécules possédant des effets neuroprotecteurs font cependant l'objet d'un programme d'évaluation thérapeutique dans ce contexte.

### Antioxydants

L'emploi de neuroprotecteurs possédant des effets antioxydants repose sur un rationnel solide (voir plus haut l'importance du stress oxydatif dans la physiopathologie du syndrome poststressuscitation). C'est le cas par exemple pour l'ubiquinone (ou coenzyme Q10), métabolite mitochondrial possédant des effets antioxydants, qui a montré des effets neuroprotecteurs au cours de certaines pathologies neurodégénératives ainsi que des propriétés cardioprotectrices au cours de la chirurgie cardiaque. Concernant les effets de ce produit dans le contexte de l'arrêt cardiocirculatoire, un essai prospectif et randomisé, monocentrique de faible effectif, comparant placebo et traitement par ubiquinone, a montré des effets favorables sur la survie et les conséquences neurologiques [45]. À ce jour, les résultats de cet unique essai n'ont pas été confirmés dans d'autres études.

### Analogues de l'érythropoïétine (EPO)

Il existe ainsi de nombreux arguments expérimentaux qui plaident en faveur d'un rôle neuroprotecteur de l'EPO. Chez l'homme, peu de données sont disponibles à ce jour. Des effets bénéfiques ont cependant été rapportés au cours de la prise en charge de l'AVC ischémique. Dans une étude pilote randomisée, Ehrenreich et al. rapportent une diminution significative de la taille de l'infarctus et une amélioration du pronostic neurologique [46]. À ce jour, aucune tentative de traitement par l'EPO n'a été réalisée chez l'homme dans le contexte de l'arrêt cardiorespiratoire. Il existe cependant des arguments expérimentaux solides pour poser l'hypothèse d'un effet neuroprotecteur éventuel de l'EPO administrée au cours de la réanimation initiale de l'arrêt cardiorespiratoire. Récemment, une étude pilote a confirmé la faisabilité d'un tel traitement et la sécurité d'emploi de l'EPO dans ce contexte [47]. Ce travail a jeté les bases d'une évaluation clinique plus large en permettant l'élaboration d'une étude multicentrique française sur ce thème, actuellement en cours [48].

### Ciclosporine

Outre ses effets immunomodulateurs, la ciclosporine possède également des propriétés intéressantes en matière

de protection tissulaire contre les lésions induites par l'ischémie-reperfusion. Une étude pilote française a récemment montré sa capacité à diminuer les conséquences myocardiques d'une occlusion coronaire aiguë, ce qui ouvre la voie pour une expérimentation clinique post-arrêt cardiaque [49]. Une étude multicentrique française devrait être réalisée dans les prochains mois afin d'évaluer les effets protecteurs tissulaires de cette molécule en post-arrêt cardiaque.

### **Prévention des agressions secondaires cérébrales d'origine systémique (ACSOS)**

L'obtention et le maintien d'une homéostasie parfaite, en particulier sur le plan métabolique, représentent un objectif majeur de la réanimation post-arrêt cardiaque.

#### *Correction des désordres hémodynamiques*

L'instabilité hémodynamique est fréquente au décours d'un arrêt cardiaque ressuscité. Elle se traduit par une hypotension artérielle, une chute de l'index cardiaque et des troubles rythmiques [50]. L'administration d'adrénaline, les chocs électriques externes, le massage cardiaque entraînent très fréquemment une dysfonction myocardique transitoire, même en l'absence d'antécédent cardiaque ou de cause coronarienne aiguë [51]. Les études expérimentales ont montré que cette dysfonction myocardique est précoce et intense, touchant les fonctions systoliques et diastoliques, et qu'elle régresse totalement en 48 à 72 heures. L'état de choc est souvent retardé de quelques heures par rapport à l'admission (médiane de huit [7–9] heures dans l'étude de Laurent et al. en 2002 [50]). S'y associent sur le plan hémodynamique des pressions de remplissage normales ou basses expliquant la nécessité d'une administration large de solutés de remplissage [50]. Cette nécessité d'expansion volémique, qui apparaît indispensable pour corriger l'hypotension tout en maintenant des pressions de remplissage normales dans un contexte inflammatoire marqué, évoque un tableau hémodynamique proche de celui observé dans le choc septique. Une seule étude randomisée a été réalisée sur ce thème. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre des patients maintenus à une pression artérielle moyenne supérieure à 100 mmHg versus inférieure à 100 mmHg dans les deux premières heures après retour à une circulation spontanée efficace [52]. Il n'y a pas de données supplémentaires dans la littérature permettant de déterminer des objectifs tensionnels à atteindre dans ce contexte très particulier. Une surveillance hémodynamique stricte faisant appel au minimum à la mise en place d'un cathéter artériel paraît indispensable pour surveiller au mieux la pression artérielle des patients. L'utilité d'un monitoring

par cathéter artériel pulmonaire est de plus en plus contestée [53]. Par contre, une échocardiographie faite dans les 24 heures semble utile non seulement pour le diagnostic étiologique, mais également pour optimiser l'état hémodynamique de ces patients. Aucune technique de monitoring n'a fait la preuve de sa supériorité dans ce contexte.

#### *Contrôle de l'hématose*

Au cours de la phase post-arrêt cardiaque, les objectifs de la ventilation mécanique sont superposables à ceux décrits pour l'ensemble de la population des patients de réanimation générale. L'hypoxémie doit être évitée en augmentant la fraction d'oxygène du gaz inspiré ( $FiO_2$ ) pour le maintien d'une saturation artérielle en oxygène au-dessus de 92 %, de façon à maintenir un transport en oxygène suffisant vers les tissus périphériques. Il n'est pas non plus nécessaire de se fixer un objectif de  $PaO_2$  « supraphysiologique ».

L'hypocapnie semble, quant à elle, à éviter, car elle est responsable d'une réduction du débit cérébral lors du retour à une hémodynamique stable [54,55]. Au décours d'un arrêt cardiaque, chez l'animal, la restauration d'un débit cardiaque s'accompagne d'une hyperhémie cérébrale transitoire d'environ 15–30 minutes, suivie secondairement d'une baisse de ce débit de façon plus prolongée. Dans un modèle canin d'arrêt cardiaque utilisant l'hypothermie thérapeutique, l'hyperventilation paraissait aggraver le pronostic neurologique [56]. De plus, l'hyperventilation pourrait être responsable d'une augmentation des pressions intracrâniennes par augmentation des pressions positives téléexpiratoires intrinsèques (dites « auto-PEP ») [57]. A contrario, l'hypercapnie, en raison de la vasodilatation vasculaire cérébrale et de l'augmentation des pressions intracrâniennes qu'elle induit, devrait être proscrite. Au total, malgré l'absence d'étude clinique portant spécifiquement sur l'objectif ventilatoire à obtenir, il semble logique de maintenir la  $PaCO_2$  dans les limites de la normale (soit entre 35 et 40 mmHg). Pour cela, il est indispensable de surveiller la qualité de la ventilation du patient en utilisant, lorsque cela est possible, la mesure du  $CO_2$  téléexpiratoire ( $EtCO_2$ ) et au mieux la mesure régulière des gaz du sang artériels en particulier au cours des phases de refroidissement et de réchauffement qui modifient considérablement la production de  $CO_2$ . Le niveau de capnie, qui est alors totalement régulé par les réglages ventilatoires chez un patient sédaté et parfois curarisé, est alors exposé à des variations importantes.

#### *Contrôle métabolique*

La correction des troubles hydroélectrolytiques est indispensable, et une attention toute particulière doit être apportée aux anomalies qui peuvent participer à la récurrence de l'arrêt

circulatoire ou à une aggravation des dysfonctions d'organes. Il a été récemment démontré un potentiel bénéfique en termes de survie lorsqu'un contrôle strict de la glycémie était appliqué sur une population globale de patients admis en réanimation médicale et chirurgicale [58,59]. Il existe une forte association entre des glycémies élevées et une évolution neurologique défavorable après arrêt cardiaque, sans que l'on puisse dire s'il s'agit d'une simple association ou s'il existe une relation de cause à effet [60–64]. De la même façon, une forte association a été décrite entre l'hyperglycémie faisant suite à un AVC et le pronostic neurologique [65–67]. Par ailleurs, la coadministration de glucose et d'insuline a été démontrée comme bénéfique sur la récupération neurologique dans un modèle d'arrêt cardiaque chez le rat [67]. Cependant, la plus grande fréquence des hypoglycémies observées lors d'un contrôle très strict de la glycémie doit rendre extrêmement prudent avant d'étendre cette attitude thérapeutique chez des patients ayant de graves lésions cérébrales et probablement plus sensibles aux conséquences délétères d'un épisode hypoglycémique. Ainsi, en l'absence de données supplémentaires, il n'apparaît pas possible de recommander l'emploi d'une stratégie de contrôle strict de la glycémie chez les patients en phase post-arrêt cardiaque. Une telle attitude devrait faire l'objet d'une démonstration en termes de rapport risques/bénéfices.

## Conclusion

L'objectif prioritaire des soins apportés pendant la période post-arrêt cardiaque réside dans l'obtention d'une survie s'accompagnant de peu ou pas de séquelles neurologiques postanoxiques. En influençant le pronostic vital et fonctionnel des patients, la protection tissulaire constitue désormais un maillon essentiel de la prise en charge des arrêts cardio-circulatoires. À l'heure actuelle, elle repose principalement sur l'hypothermie thérapeutique. De nouveaux traitements, médicamenteux et non médicamenteux, pourraient permettre à l'avenir d'améliorer encore le pronostic de ces patients.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Safar P (1988) Resuscitation from clinical death: pathophysiological limits and therapeutic potentials. *Crit Care Med* 16:923–41
- Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, et al (2006) Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 70:404–9
- Negovsky VA (1988) Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 16:942–6
- Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al (2002) Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 40:2110–6
- Lemiale V, Huet O, Vigue B, et al (2008) Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during postresuscitation syndrome. *Resuscitation* 76:17–24
- Deantonio HJ, Kaul S, Lerman BB (1990) Reversible myocardial depression in survivors of cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol* 13:982–5
- Tang W, Weil MH, Sun S, et al (1993) Progressive myocardial dysfunction after cardiac resuscitation. *Crit Care Med* 21:1046–50
- Gazmuri RJ, Berkowitz M, Cajigas H (1999) Myocardial effects of ventricular fibrillation in the isolated rat heart. *Crit Care Med* 27:1542–50
- Gazmuri RJ, Weil MH, Bisera J, et al (1996) Myocardial dysfunction after successful resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 24:992–1000
- Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA (1996) Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 28:232–40
- Hekimian G, Baugnon T, Thuong M, et al (2004) Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock* 22:116–9
- Pene F, Hyvernat H, Mallet V, et al (2005) Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med* 31:627–33
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Reitsma JB, Hijdra A (2003) Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 29:1911–5
- Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, et al (2006) Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score. *Eur Heart J* 27:2840–5
- Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al (2002) Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation* 106:562–8
- Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, et al (2002) Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:21–8
- Adachi M, Sohma O, Tsuneishi S, et al (2001) Combination effect of systemic hypothermia and caspase inhibitor administration against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Pediatr Res* 50:590–5
- Ning XH, Chen SH, Xu CS, et al (2002) Hypothermic protection of the ischemic heart via alteration in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. *J Appl Physiol* 92:2200–7
- Busto R, Globus MY, Dietrich WD, et al (1989) Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 20:904–10
- Berger C, Schabitz WR, Georgiadis D, et al (2002) Effects of hypothermia on excitatory amino acids and metabolism in stroke patients: a microdialysis study. *Stroke* 33:519–24
- Chi OZ, Liu X, Weiss HR (2001) Effect of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 2001:933–8
- Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, et al (1993) Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med* 21:104–10
- Chopp M, Knight R, Tidwell CD, et al (1989) The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hyperthermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 9:141–8

24. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549–56
25. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557–63
26. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al (2008) Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 118:2452–83
27. Arrich J (2007) Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 35:1041–7
28. Bernard SA, Jones BM, Horne MK (1997) Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 30:146–53
29. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, et al (2001) Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 51:275–81
30. Holzer M, Mullner M, Sterz F, et al (2006) Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke* 37:1792–7
31. Pichon N, Amiel JB, Francois B, et al (2007) Efficacy and tolerance of mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 11:R71
32. Guluma KZ, Hemmen TM, Olsen SE, et al (2006) A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology. *Acad Emerg Med* 13:820–7
33. Bernard S, Buist M, Monteiro O, et al (2003) Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 56:9–13
34. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, et al (2007) Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 115:3064–70
35. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al (2010) Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled Trial. *Circulation* 122:737–42
36. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, et al (2007) Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 73:46–53
37. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, et al (2005) Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 33:414–8
38. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, et al (2005) High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 46:432–7
39. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, et al (2010) Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 122:729–36
40. Horvath SM, Spurr GB, Hutt BK, et al (1956) Metabolic cost of shivering. *J Appl Physiol* 8:595–602
41. Darby JM, Padosch SA, Kern KB, et al (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549–56
42. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group (1991) A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 324:1225–31
43. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, et al (1990) Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation a placebo-controlled, double blind, randomized trial. *JAMA* 264(24):3171–77
44. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group (1986) Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 314:397–403
45. Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R, et al (2004) Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study. *Circulation* 110:3011–6
46. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, et al (2002) Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 8:495–505
47. Cariou A, Claessens YE, Pène F, et al (2008) Early high-dose erythropoietin therapy and hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a matched control study. *Resuscitation* 76:397–404
48. Cariou A, Carli P, Hermine O (2010) Intérêt potentiel de l'érythropoïétine en post-arrêt cardiaque : présentation du protocole d'étude EPO-ACR 02. *Réanimation* 19:86–94
49. Piot C, Croisille P, Staat P, et al (2008) Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 359:473–81
50. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al (2002) Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 40:2110–6
51. Deantonio HJ, Kaul S, Lerman BB (1990) Reversible myocardial depression in survivors of cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol* 13:982–5
52. Müllner M, Sterz F, Binder M, et al (1996) Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery. *Stroke* 27:59–62
53. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al (2003) French Pulmonary Artery Catheter Study Group. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:2713–20
54. Yundt KD, Diringner MN (1997) The use of hyperventilation and its impact on cerebral ischemia in the treatment of traumatic brain injury. *Crit Care Clin* 13:163–84
55. Ausina A, Báguena M, Nadal M, et al (1998) Cerebral hemodynamic changes during sustained hypocapnia in severe head injury: can hyperventilation cause cerebral ischemia? *Acta Neurochir Suppl* 71:1–4
56. Safar P, Xiao F, Radovsky A, et al (1996) Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke* 27:105–13
57. Ranieri VM, Grasso S, Fiore T, Giuliani R (1996) Auto-positive end-expiratory pressure and dynamic hyperinflation *Clin Chest Med* 17(3):379–94
58. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–67
59. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449–61
60. Longstreth WT Jr, Diehr P, Inui TS (1983) Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 308:1378–82

61. Calle PA, Buylaert WA, Vanhaute OA (1989) Glycemia in the postresuscitation period. The Cerebral Resuscitation Study Group. *Resuscitation* 17(Suppl):S181–S8
62. Müllner M, Sterz F, Binder M, et al (1997) Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. *J Cereb Blood Flow Metab* 17:430–6
63. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, et al (2003) In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 56:247–63
64. Skrifvars MB, Pettilä V, Rosenberg PH, Castrén M (2003) A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Resuscitation* 59:319–28
65. Yip PK, He YY, Hsu CY, et al (1991) Effect of plasma glucose on infarct size in focal cerebral ischemia-reperfusion. *Neurology* 41:899–905
66. Scott JF, Robinson GM, French JM, et al (1999) Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the glucose insulin in stroke trial (GIST). *Stroke* 30:793–9
67. Katz LM, Wang Y, Ebmeyer U, et al (1998) Glucose plus insulin infusion improves cerebral outcome after asphyxial cardiac arrest. *Neuroreport* 9:3363–7