

# Syndrome post-arrêt cardiaque

## Post-Cardiac Arrest Syndrome

G. Geri · A. Cariou

Reçu le 4 février 2016 ; accepté le 9 mars 2016  
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

**Résumé** Le syndrome post-arrêt cardiaque (AC) regroupe l'ensemble des phénomènes survenant après la restauration d'une activité cardiaque efficace par la réanimation cardiopulmonaire. Schématiquement, il se compose d'une défaillance d'organes précoce d'une part et d'un dommage neurologique anoxique d'autre part. Les défaillances d'organe peuvent être multiples, mais la défaillance hémodynamique (vasoplégique et/ou cardiogénique) est la plus fréquente. L'intensité de ces défaillances est extrêmement variable, difficile à prévoir, et peut conduire rapidement à un état de défaillance multiviscérale réfractaire. Le dommage neurologique anoxique s'exprime lui aussi de manière variable, mais peut aboutir à la constitution d'un état végétatif ou paucirculationnel et parfois à la mort encéphalique. Le support d'organes non spécifique est la règle, tant que le pronostic neurologique ne peut pas être formellement évalué. La recherche et le traitement du facteur déclenchant (et notamment d'une occlusion coronaire) sont essentiels. Concernant la neuroprotection, le contrôle ciblé de la température est à ce jour le seul traitement validé, tous les autres restant du domaine de la recherche clinique. Malgré des progrès récents, le taux de mortalité du syndrome post-AC reste très élevé et s'échelonne entre 60 et 90 %.

**Mots clés** Arrêt cardiaque · Syndrome post-arrêt cardiaque · Contrôle ciblé de la température

**Abstract** Post-resuscitation syndrome gathers data on patients who regain spontaneous circulation after cardiac arrest. Two conditions are common after cardiac arrest: early organ failure and anoxic brain injury. Organ failure may be

multiple, but hemodynamic failure (due to vasoplegia and/or myocardial dysfunction) is the most commonly observed feature associated with post-cardiac arrest. Severity of such organ failure is extremely variable but may lead to refractory multi-organ failure. Anoxic brain injury may lead not only to memory disturbances but also vegetative state. Brain death occurs in about 7% of cases. Treatment of post-resuscitation syndrome involves standard procedures of organ failures treatment. The condition that triggers cardiac arrest (especially a culprit coronary occlusion) should be immediately diagnosed and treated. Targeted temperature management is the only treatment with enough evidence to be used in daily practice. However, the mortality rate in intensive care unit patients remains very high, occurring in 60% of cases.

**Keywords** Cardiac arrest · Post-resuscitation shock · Targeted temperature management

## Introduction

Chaque année, plus de 250 000 nouveaux cas d'arrêts cardiaques (AC) de l'adulte surviennent aux États-Unis et en Europe, environ 30 000 à 40 000 nouveaux cas en France et au Canada [1,2]. Malgré les progrès effectués ces dix dernières années (accès public à la défibrillation ventriculaire précoce, prise en charge dans des centres polyvalents comprenant un service de réanimation et un service de cardiologie interventionnelle accessibles 24 heures sur 24, progrès dans la compréhension des phénomènes d'ischémie-reperfusion survenant après la réanimation...), le pronostic reste médiocre, puisque environ 5 à 10 % des tentatives de réanimation permettent un transfert vers l'hôpital et une survie ultérieure [3]. Cette mortalité s'explique d'une part par les défaillances d'organes survenant précocement après la récupération d'une activité cardiaque efficace, mais également par l'extrême sensibilité neuronale à la privation d'oxygène conduisant au dommage cérébral anoxique [4]. L'ensemble

G. Geri (✉) · A. Cariou  
Service de réanimation médicale, hôpital Cochin, AP-HP,  
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, F-75014 Paris, France  
e-mail : guillaume.geri@aphp.fr

Centre d'expertise de la mort subite de l'adulte,  
Inserm UMR970, 20 rue Leblanc, F-75015 Paris

Université Paris-Descartes, F-75006 Paris, France

de ces manifestations est habituellement regroupé sous l'appellation « syndrome post-AC ».

Le syndrome post-AC a été décrit pour la première fois par Negovsky en 1972 [5]. Alors que les recherches à l'époque se focalisaient sur les mécanismes précédant l'AC et se produisant pendant la réanimation cardiopulmonaire, celui-ci avait noté que les patients réanimés avec succès d'un AC présentaient un tableau clinique singulier, associant à des degrés divers une défaillance hémodynamique, respiratoire, rénale, hépatique pouvant conduire à un état de défaillance multiviscérale réfractaire et au décès rapide du patient.

### Physiopathologie du syndrome post-AC

La physiopathologie de ces manifestations reste à ce jour incomplètement comprise. Elles sont pour la plupart attribuées aux phénomènes d'ischémie–reperfusion observés après la récupération d'une activité circulatoire spontanément efficace (RACS) [6]. Au cours de l'ischémie globale initiale (phase de *no flow*), la diminution des apports en oxygène est contrebalancée par une diminution des besoins métaboliques. Cependant, si le métabolisme cellulaire reste sollicité ou si le temps d'ischémie se prolonge, la diminu-

tion de la synthèse d'ATP expose à une dépolarisation de la membrane plasmique, une ouverture des canaux calciques voltage-dépendants du sarcolemme et une chute du potentiel de membrane mitochondrial. Ceux-ci aboutissent à une augmentation de la concentration de calcium intracytoplasmique responsable de lésions cellulaires. Ainsi, c'est au cours de la phase de *no flow* que vont se constituer les premières lésions cellulaires et tissulaires. La reperfusion (phase de *low flow*), contemporaine de la reprise d'un flux sanguin provoqué (massage cardiaque) ou spontané, est à l'origine de la formation d'espèces radicalaires de l'oxygène, dont l'anion superoxyde ( $\cdot\text{O}_2^-$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et le radical hydroxyle ( $\cdot\text{OH}$ ). Ce dernier, particulièrement cytotoxique, est responsable de la plupart des lésions fonctionnelles et structurelles à l'origine de la mort cellulaire. En plus de la mort cellulaire provoquée, par nécrose, apoptose ou autophagie, ce phénomène d'ischémie-reperfusion provoque une activation non spécifique du système immunitaire, favorise des phénomènes auto-immuns par formation d'autoanticorps dirigés contre des néoantigènes (provenant de la dégradation cellulaire) et entraîne une reprogrammation transcriptionnelle (Fig. 1). Cette activation de la réponse inflammatoire systémique s'associe à des modifications de la coagulation génératrices de lésions endothéliales secondaires, responsables à leur tour de thromboses et

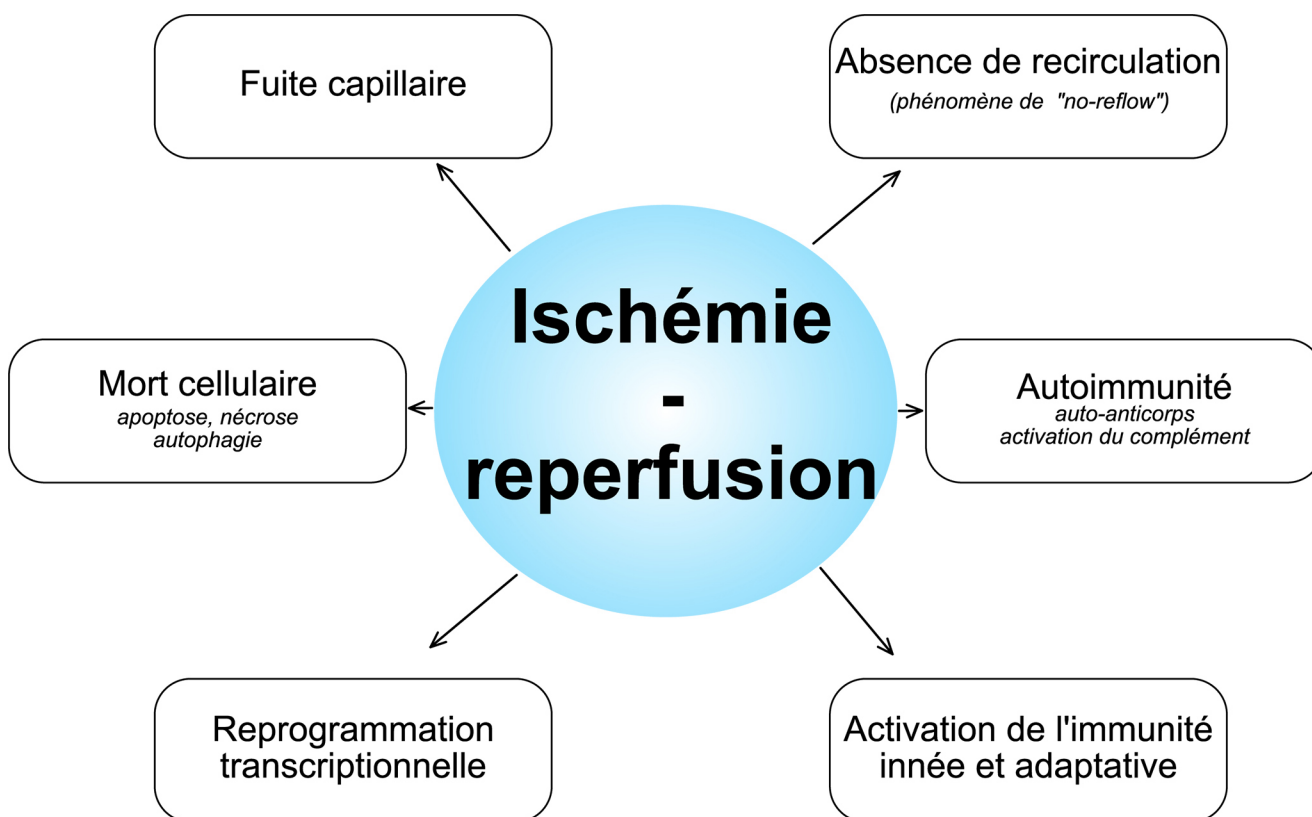


Fig. 1 Conséquences de l'ischémie–reperfusion au cours du syndrome post-AC (adapté de Eltzschig et Eckle [6])

d'augmentation de la perméabilité capillaire. Ces anomalies observées dans les modèles animaux ont également été constatées chez l'homme [7,8].

Il existe par ailleurs une activation majeure non spécifique de la réponse inflammatoire systémique. C'est par l'intermédiaire des lésions de l'endothélium vasculaire que le phénomène d'ischémie-reperfusion va prendre une dimension systémique : la production de cytokines (IL[interleukine]-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), l'activation du complément, la synthèse de métabolites de l'acide arachidonique, l'expression de molécules d'adhésion leucocytaire par les cellules endothéliales sont autant de stimulus permettant l'activation et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles à l'origine de la réponse inflammatoire. La séquestration des polynucléaires neutrophiles activés au niveau des poumons et des autres viscères est un moteur majeur du développement de la défaillance multiviscérale. Outre ces phénomènes inflammatoires, il existe probablement des phénomènes infectieux surajoutés, notamment par translocation bactérienne, entraînant une majoration de l'inflammation systémique. Ces translocations bactériennes proviennent probablement du tube digestif où la souffrance cellulaire provoque une altération de la barrière épithéliale habituellement étanche au passage microbien. Ces hypothèses ont été évoquées par la mise en évidence d'un taux très élevé de marqueurs de souffrance cellulaire digestive chez les patients ayant été réanimés avec succès d'un AC, d'autant plus qu'il existait un état de choc post-AC [9,10].

### **Phase initiale du syndrome post-AC : l'état de choc**

La phase précoce du syndrome post-AC est dominée par la survenue de défaillance(s) d'organe(s), la défaillance hémodynamique étant très souvent au premier plan.

#### **Caractéristiques de la défaillance hémodynamique**

La défaillance hémodynamique observée en post-AC comprend une composante vasoplégique et une composante cardiogénique dont les étiologies sont multiples.

#### **État de choc vasoplégique**

La composante vasoplégique a été démontrée à plusieurs reprises au cours de l'état de choc observé en post-AC [11,12]. Cet état s'installe le plus souvent rapidement après la restauration d'une activité circulatoire et présente de nombreuses similitudes avec l'état de choc septique, notamment par « l'orage cytokinique pro-inflammatoire » observé chez les patients réanimés avec succès d'un AC [7]. Une durée de réanimation longue et une dose élevée d'adrénaline injectée

au moment de la prise en charge semblent être des facteurs de risque de survenue en post-AC [11].

#### **Dysfonction myocardique post-AC**

La composante cardiogénique correspond à une défaillance de la « fonction pompe » transitoire et réversible, habituellement dans les 48–72 heures suivant la réanimation cardiopulmonaire. Celle-ci est fréquente, observée chez presque deux tiers des patients réanimés [13]. Cette dysfonction myocardique a tout d'abord été décrite dans un modèle animal de fibrillation ventriculaire : il s'agit d'une dysfonction systolodiastolique globale récupérant ad integrum en 48 à 72 heures [14]. Ces constatations ont été confirmées ultérieurement dans des études cliniques qui ont confirmé son caractère transitoire [11,13,15]. Dans l'étude de Laurent et al. incluant 148 patients réanimés avec succès après un AC extrahospitalier, la moitié ( $n = 73$ ) développaient un état de choc dans les huit heures après la récupération d'une activité cardiaque efficace (durée médiane). À l'admission, ces patients présentaient une diminution marquée de la fraction d'éjection du ventricule gauche, et ce quelle que soit la cause de l'AC. Cette défaillance myocardique, d'origine micro- et macrocirculatoire [16], semble favorisée par différents facteurs [17] :

- la durée des efforts de réanimation [11] ;
- la cardiotoxicité spécifique de l'adrénaline injectée pendant la réanimation [16,18] ;
- la défibrillation, notamment lorsque la réanimation a nécessité l'administration de plusieurs chocs électriques [19] ;
- le dommage myocardique lié au massage cardiaque externe, comme en témoigne l'élévation non spécifique des enzymes cardiaques après réanimation cardiopulmonaire et en dehors de toute occlusion coronaire aiguë [20] ;
- les phénomènes d'ischémie-reperfusion (décrits plus haut) ;
- une éventuelle occlusion coronaire, parfois d'un gros tronc, responsable de l'AC et entraînant une dysfonction ischémique segmentaire supplémentaire.

La traduction clinique de cette dysfonction myocardique est très variable. En effet, elle peut être totalement asymptomatique, mais peut parfois engendrer une défaillance hémodynamique très sévère, réfractaire à l'ensemble des thérapeutiques.

#### **Prise en charge de l'insuffisance circulatoire aiguë post-AC**

Le traitement de cette défaillance hémodynamique repose sur les principes suivants [17] (Fig. 2) :

- traitement d'un facteur persistant de dommage myocardique, et notamment d'une occlusion coronaire aiguë ;

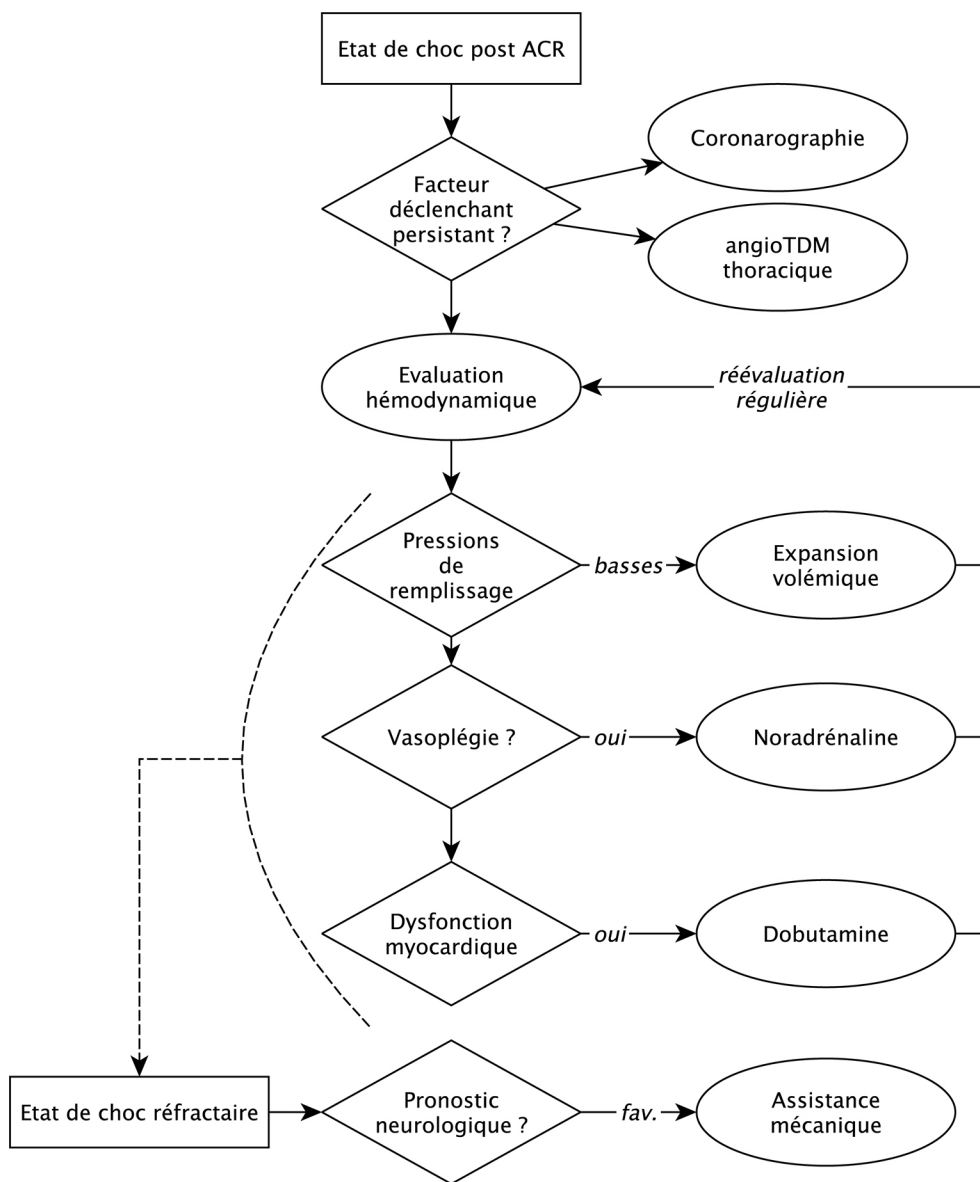


Fig. 2 Prise en charge de la défaillance hémodynamique en post-arrêt cardiaque (d’après Bougouin et Cariou [17])

- optimisation du remplissage et réévaluation régulière de la volémie ;
- support vasopresseur par noradrénaline en cas de composante vasoplégique à l’état de choc ;
- support inotrope, la dobutamine étant alors le médicament de choix dans cette situation [21]. La place des traitements alternatifs comme le levosimendan [22] ou les inhibiteurs de phosphodiesterases reste à définir [23].

Dans certains cas, une assistance mécanique circulatoire peut s’avérer nécessaire. Au vu des données récentes, le ballon de contre-pulsion intra-aortique n’a plus sa place dans la stratégie thérapeutique [24]. Les systèmes d’assistance ventriculaire gauche comme l’Impella® (Abiomed, Aachen,

Germany) peuvent être discutés au cas par cas en fonction du pronostic neurologique (notamment par la présence d’un témoin lors de l’AC, les temps estimés de *no flow* et *low flow*), de même que l’implantation d’une ECMO artérioveineuse périphérique dont la place reste à définir dans ce sous-groupe de patients.

Le bénéfice de l’hypothermie thérapeutique sur cette défaillance hémodynamique n’est pas clairement démontré. Plusieurs modèles animaux ont permis de démontrer son intérêt sur la fonction myocardique post-AC [25,26]. Cependant, le bénéfice chez l’homme n’est pas certain : les données disponibles, qui portent sur des effectifs réduits et souffrant de biais multiples [27], doivent être appréciées avec prudence. Les résultats les plus récents proviennent de

l'étude TTM [28] dans laquelle les auteurs ont rapporté une meilleure tolérance hémodynamique du contrôle thermique à 36 °C par rapport à 33 °C [29,30].

### Autres défaillances

De même que pour les autres états de choc, l'ensemble des défaillances viscérales peut être observé chez le patient réanimé avec succès d'un AC. Ainsi, la défaillance rénale aiguë survient fréquemment chez ces patients, avec une prévalence variant dans les études de 20 à 50 % selon la définition utilisée [31,32]. Elle est associée dans tous ces travaux à une augmentation du taux de mortalité à court et moyen termes. De même peuvent être observées dans des proportions variables :

- une hépatite hypoxique, éventuellement associée à une insuffisance hépatocellulaire peut être observée chez ces patients [33] ;
- une insuffisance surrénalienne relative, comme lors de l'état de choc septique [34] ;
- une coagulopathie [8] ;
- phase tardive du syndrome post-AC : dommage neurologique anoxique ;
- la mortalité liée aux lésions cérébrales anoxiques chez les patients victimes d'un AC et réanimés avec succès est de l'ordre de 50 % [4,35].

## Dompage neurologique anoxique

### Physiopathologie des lésions neurologiques anoxiques

Contrairement au traumatisme crânien ou à l'accident vasculaire cérébral ischémique, l'AC provoque des lésions neuronales diffuses [36]. Même si ce n'est pas le seul facteur déterminant, la durée totale de réanimation est un élément majeur expliquant l'étendue des lésions. Compte tenu de leur consommation énergétique, le stock neuronal d'oxygène est épuisé dans les 20 secondes suivant l'arrêt circulatoire conduisant quasi immédiatement à la perte de conscience. Les stocks de glucose et d'adénosine triphosphate (ATP) sont eux épuisés dans les cinq minutes qui suivent l'arrêt circulatoire.

L'arrêt circulatoire (phase d'ischémie) provoque de nombreux changements biochimiques à l'origine du dommage neuronal. En effet, entre 60 et 180 secondes après le début de l'ischémie se propage un courant de dépolarisation (appelée « dépolarisation anoxique ») à l'origine de perturbations majeures du milieu intérieur. Ainsi, l'entrée massive de  $Ca^{2+}$  à l'intérieur de la cellule induit une incapacité pour celle-ci à maintenir sa structure, ainsi que des dommages mitochondriaux la rendant incapable de renouveler son stock énergé-

tique. Très précocement après l'arrêt circulatoire va être observée une modification importante de l'équilibre acide-base avec une diminution nette du pH tant au niveau du neuropile que des corps neuronaux. Les études animales ont montré que le pH des corps neuronaux s'abaisse très vite entre 6,1 et 6,5 et que la survie neuronale est possible à ce pH si la durée d'exposition ne dépasse pas 10 à 12 minutes ; au-delà, l'acidose favorise l'œdème et la mort neuronale [37].

Enfin, parmi les mécanismes destructeurs, le relargage de glutamate, neurotransmetteur excitotoxique va activer de nombreuses enzymes en cascade et favoriser la production de *heat shock protein*, aggravant ainsi le dommage neuronal. Lors de la phase initiale de reperfusion, il existe de profondes modifications de la vascularisation cérébrale tant au niveau macrovasculaire que capillaire. Ces anomalies objectives chez l'animal comme chez l'homme [38] sont regroupées sous l'appellation « phénomène de *no reflow* » et peuvent concerner plus de la moitié du parenchyme cérébral. Cela génère une hypoxie secondaire à une inadéquation entre le flux sanguin et les besoins en oxygène. La phase de reperfusion ne débute réellement qu'après normalisation des débits sanguins provoquant alors un œdème cérébral (en partie lié à une altération de la barrière hématoencéphalique) et des microhémorragies. L'afflux de sang au niveau du cerveau favorise également l'arrivée de polynucléaires neutrophiles provoquant des changements oxydatifs participant ainsi au dommage neuronal [39]. Les lésions anoxiques sont décrites comme touchant l'ensemble du parenchyme cérébral, mais elles atteignent en premier lieu les hippocampes, et tout particulièrement les neurones CA1 de cette région du cerveau très impliquée dans la constitution de la mémoire [40]. Les lésions anoxiques sont également différentes selon le rythme cardiaque initial responsable de l'arrêt circulatoire. Dans un modèle canin, Vaagenes et al. ont montré que les modifications histologiques étaient nettement plus prononcées après un AC relatif à un rythme non choquable (en l'occurrence dans ce modèle expérimental par mécanisme asphyxique) que dans un AC consécutif à un trouble du rythme ventriculaire [41].

### Conséquences cliniques

Les conséquences cliniques du dommage neuronal anoxique sont extrêmement variables [42]. Cette variabilité s'explique par l'hétérogénéité de sensibilité des différentes zones cérébrales à l'anoxie, comme évoqué plus haut. Les troubles observés chez les patients survivants sont principalement des troubles de la conscience et du comportement, dont l'intensité varie du syndrome confusionnel modéré (associant à des degrés divers des troubles de la concentration, des difficultés à la décision, des troubles de l'humeur) au coma. Ces manifestations peuvent également être précédées par la survenue précoce de mouvements anormaux.

Ces mouvements anormaux, le plus souvent myocloniques, ne sont pas forcément en lien avec des phénomènes comitiaux. Ils traduisent la souffrance cérébrale anoxique, mais la recherche d'une comitialité sous-jacente doit impérativement être effectuée [43]. Dans les cas les plus sévères, le coma est irréversible et évolue vers un état de conscience minimal, un état végétatif ou parfois vers l'état de mort encéphalique (dans environ 5 à 10 % des cas [44]). Il s'agit de la principale cause de mortalité chez ces patients concernant environ deux tiers des patients qui sont encore vivants 48 heures après l'admission [4,35,45].

## Interventions hospitalières en post-AC

### Rationnel de leur utilisation en post-AC immédiat

Les modèles expérimentaux d'AC « réanimé » soutiennent l'hypothèse physiopathologique d'une aggravation des lésions viscérales qui surviendrait pendant la phase de reperfusion et se prolongerait au cours des premières heures. Cela pourrait ainsi expliquer l'efficacité de certaines mesures thérapeutiques retardées, réalisées à l'admission du patient en réanimation. Parmi ces mesures, trois méritent d'être détaillées :

- le contrôle ciblé de la température, à visée neuroprotectrice, dont la mise en œuvre s'est généralisée après les études princeps de 2002 [46] ;
- la revascularisation coronaire précoce, dont le rationnel s'appuie sur le traitement de la cause (c'est-à-dire l'occlusion coronaire) qui, lorsqu'elle est non traitée, aggrave la défaillance circulatoire (choc post-AC) et entretient les phénomènes d'ischémie-reperfusion ;
- la ventilation mécanique et ses objectifs en termes d'hématose.

Les dernières recommandations de l'ILCOR et de l'ESICM datant de 2015 [47] concernant les principes de prise en charge du syndrome post-AC sont présentées dans le Tableau 1.

### Contrôle ciblé de la température

De nombreuses données expérimentales ont montré l'intérêt du refroidissement au décours d'un AC réanimé avec succès. En effet, cela permet une diminution du métabolisme cérébral, une réduction de l'apoptose et de la dysfonction mitochondriale, une réduction de la cascade neuroexcitatrice et de la réponse inflammatoire locale, de même que de la production de radicaux libres et de la fuite capillaire. Les premiers éléments publiés sur l'efficacité du refroidissement en post-AC datent de la fin des années 1950 [50]. De nombreuses publications ont depuis souligné l'intérêt de l'hypo-

thermie en post-AC, mais c'est en 2002 que les arguments expérimentaux ont trouvé confirmation sous la forme de données d'efficacité clinique de bon niveau méthodologique. Dans une première étude, européenne et multicentrique, 275 patients réanimés pour un AC ont été randomisés en deux groupes (normothermie et hypothermie). L'hypothermie modérée (32 à 34 °C pendant 24 heures) était associée à une amélioration du pronostic neurologique à six mois [CPC 1 ou 2 vs 3 à 5] (55 vs 39 % ; RR = 1,40 [1,08 ; 1,81]) et d'une diminution significative de la mortalité (41 vs 55 % ; RR = 0,74 [0,58 ; 0,95]) [46]. Dans une seconde étude australienne monocentrique, l'effectif était moindre ( $n = 77$ ), mais la méthodologie était presque similaire avec une randomisation en deux groupes (normothermie vs hypothermie ciblant 32–34 °C pendant 12 heures) et un refroidissement débuté précocement (dans l'ambulance préhospitalière). 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 ( $p = 0,046$ ), bénéfique confirmé en analyse multivariée (OR : 5,25 [1,47 ; 18,76]) [51]. Dans ces deux essais, la mise en œuvre d'une hypothermie modérée permettait d'obtenir un taux de survie sans séquelle majeure de l'ordre de 40 à 50 %, au sein d'une population très « sélectionnée » (AC par fibrillation ventriculaire, survenant devant témoin et réanimés sans délai). L'hypothermie était obtenue dans les deux cas par des procédés de refroidissement externe (couverture, packs de glace), associée à une curarisation systématique destinée à empêcher le réflexe de frisson. À un tel niveau d'hypothermie, les effets secondaires redoutés (troubles du rythme, coagulopathie, sepsis) se sont avérés très peu fréquents [52]. Ils se sont résumés à une fréquence plus importante des événements hémorragiques et infectieux, mais sans remise en cause du bénéfice observé. La publication 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 AC, recommandant alors l'emploi systématique d'une hypothermie modérée (32 à 34 °C) pendant 12 à 24 heures chez tout adulte comateux au décours d'une réanimation réalisée pour un AC extrahospitalier consécutif à une fibrillation ventriculaire. Chez les patients pris en charge avec un rythme initial non choquable, si des travaux récents incitent à la réflexion en ne retrouvant pas de bénéfice à l'hypothermie dans cette situation [53], le rapport risque/bénéfice apparaît pour l'instant suffisamment favorable pour leur appliquer ce traitement [54]. Un essai randomisé prévu pour n'inclure que les patients réanimés d'un AC consécutif à un rythme non choquable est actuellement en cours [55].

Il existe de multiples méthodes de refroidissement qui peuvent être combinées entre elles et pouvant être associées à l'usage de traitements médicamenteux antipyrétiques, en

<b>Tableau 1</b> Recommandations internationales de l'ILCOR de 2015 sur la prise en charge du syndrome post-AC. Ces recommandations sont rapportées par Callaway et al. [48] et la méthodologie de classification du niveau de preuve d'après Morrison et al. [49]		
<b>Action</b>	<b>Classe de recommandation</b>	<b>Niveau de preuve</b>
<b>Coronarographie</b>		
STEMI post RACS	I	B-NR
Non-STEMI post-RACS	IIa	B-NR
<b>Cibles thérapeutiques hémodynamiques</b>		
PAS > 90 mmHg ou PAM > 65 mmHg	IIb	C-LD
<b>Contrôle ciblé de la température</b>		
ACEH–rythme choquable	I	B-R
ACEH–rythme non choquable	I	C-EO
ACIH	I	C-EO
Cible thérapeutique : 32–36 °C	I	B-R
Durée du contrôle thermique : 24 heures	IIa	C-EO
Induction préhospitalière du contrôle thermique par injection de soluté froid	III	A
Prévention de la fièvre	IIb	C-LD
<b>Comitialité post-AC</b>		
Réalisation d'un EEG précoce	I	C-LD
Traitement d'un état de mal selon les recommandations de traitement de l'état de mal épileptique	IIb	C-LD
<b>Cibles thérapeutiques respiratoires</b>		
PaCO <sub>2</sub> : 35–45 mmHg	IIb	B-NR
SaO <sub>2</sub> > 94 %	IIa	C-LD
<b>Contrôle glycémique</b>		
	IIb	B-R

**Niveau de preuve :** A : méta-analyses et essais randomisés de haute qualité ; B-R : études randomisées ; B-NR : études non randomisées ; C-LD : données limitées ; C-EO : consensus d'expert.

**Classe de recommandation :** I : fort (bénéfice >>> risque) ; IIa : modéré (bénéfice >> risque) ; IIb : faible (bénéfice ≥ risque) ; III (avec niveau de preuve A ou B) : pas de bénéfice majeur (bénéfice = risque) ; III : dangereux (risque > bénéfice).

**Abréviations :** STEMI : sus-décalage du segment ST sur l'ECG post récupération d'une activité circulatoire ; RACS : récupération d'une activité circulatoire spontanée ; PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; ACEH : arrêt cardiaque extrahospitalier ; ACIH : arrêt cardiaque intrahospitalier ; EEG : électroencéphalogramme.

particulier lorsque la température cible est difficile à atteindre. Si à ce jour aucune méthode n'a pu démontrer de bénéfice, le choix entre ces différents dispositifs se fait à la lumière des capacités respectives de vitesse d'induction, de capacité d'entretien, de possibilité de réchauffement contrôlé, et enfin, de coût [56]. Soulignons que la précocité du refroidissement pourrait être associée à une amélioration encore supplémentaire du bénéfice neurologique [57]. Le réchauffement se fait ensuite de façon passive, mais contrôlée, de façon à obtenir une réascension thermique de 0,2 à 0,3 °C par heure. L'ensemble de ces données a été bouleversé par la publication de l'essai TTM en 2013 visant à comparer 33 vs 36 °C [28]. Cette étude ayant inclus 939 patients n'a pas montré de différence en termes de mortalité à j90 entre les deux bras d'intervention. Cependant, la lecture des caractéristiques des patients inclus permet de rendre compte du caractère sélectionné des malades, puisque 80 %

des patients étaient réanimés d'un AC consécutif à un trouble du rythme ventriculaire avec des durées de réanimation très courtes (*no flow* médian d'une minute), avec une proportion importante de patients réanimés par un témoin (environ 80 % dans les deux groupes). Ces caractéristiques rendent difficile l'extrapolation des résultats à une population de patients réanimés d'un AC « tout-venant ». Plus que l'hypothermie, cette étude souligne l'importance du contrôle thermique. En effet, dans le bras d'intervention 36 °C, la température était effectivement contrôlée activement contrairement aux études datant de 2002 où la température dans le bras témoin n'était pas contrôlée. L'hyperthermie a par ailleurs été associée à une plus mauvaise évolution neurologique, contribuant à renforcer les mesures de contrôle thermique prolongé [58,59]. Pour finir, les résultats de l'essai TTM justifient la fourchette de température actuellement recommandée (32 à 36 °C).

## Revascularisation coronaire précoce

Lorsqu'il n'existe pas de cause extracardiaque évidente et que l'AC est survenu brutalement, le syndrome coronarien aigu (SCA) est la cause la plus fréquente de mort subite extrahospitalière. Ainsi, une plaque coronarienne instable (rupture de plaque ou thrombose coronaire) est présente dans 57 % des autopsies de patients victimes d'AC [60]. Dans l'étude princeps publiée par Spaulding et al. en 1997, la réalisation systématique d'une coronarographie, dès l'arrivée à l'hôpital, chez tous les survivants d'un AC permettait de retrouver une occlusion coronaire récente dans 49 % des cas [61], données confirmées sur un collectif de 435 patients explorés par coronarographie immédiate après avoir été réanimés d'une mort subite extrahospitalière sans cause extracardiaque évidente [62]. Dans cette dernière étude issue du registre PROCAT, une lésion coronaire récente justifiant d'une tentative d'angioplastie coronaire en phase aiguë était mise en évidence dans 46,5 % des cas. Ainsi, il apparaît réaliste de considérer qu'environ la moitié des patients réanimés d'une mort subite extrahospitalière, sans cause extracardiaque évidente, sont porteurs d'une occlusion coronaire aiguë susceptible de bénéficier d'un traitement immédiat par voie endovasculaire.

Le problème principal réside dans l'identification des patients ayant besoin d'une exploration coronarographique. En effet, les moyens préhospitaliers à la disposition des cliniciens ont une très mauvaise performance diagnostique, que ce soit les symptômes précédant la perte de connaissance (notamment l'existence d'une douleur thoracique) ou les antécédents du patient (souvent inconnus à la prise en charge immédiate). L'aspect électrocardiographique est également peu contributif lorsqu'il ne met pas en évidence un sus-décalage du segment ST. En effet, de nombreuses modifications aspécifiques peuvent être constatées après la reprise de l'activité circulatoire, en lien avec le dommage myocardique multifactoriel (contusion myocardique liée au massage, ischémie, sidération myocardique). Les examens biologiques, et notamment les enzymes cardiaques, ne permettent pas non plus de sélectionner efficacement les patients [63,64]. Ces considérations sont d'autant plus importantes qu'en plus de répondre à la logique de traitement de la cause, la revascularisation coronaire immédiate est associée à une amélioration du pronostic à court [61,62] et long termes [65,66] de ces patients. Cependant, les données ne sont pas unanimes. Ainsi, Anyfantakis et al. ont examiné, entre 2001 et 2006, une cohorte incluant l'ensemble des patients réanimés d'un AC et ayant bénéficié d'une intervention coronaire percutanée [67]. Cette étude a mis en évidence un taux de survie hospitalière de 48,6 % sans montrer d'impact pronostique de la revascularisation coronaire précoce. Cependant, l'effectif ne comportait que 72 patients, et certains cofacteurs pronostiques n'avaient pas été pris en considération. La controverse est

particulièrement vive concernant l'influence pronostique de la revascularisation coronaire percutanée précoce lorsque celle-ci est appliquée non plus à une population d'infarctus compliqués d'AC, mais à une population non sélectionnée de patients réanimés d'un AC sans cause extracardiaque évidente. Dans ce domaine, les données disponibles sont encore plus éparses. Dans l'étude PROCAT [62], le taux de survie hospitalière était significativement plus élevé chez les patients qui avaient bénéficié d'une intervention percutanée par rapport à ceux qui n'avaient pas eu d'intervention ou chez lesquels le geste avait échoué (51 vs 31 % ;  $p < 0,001$ ), et cela quel que soit l'aspect électrocardiographique initial, association confirmée en analyse multivariée. L'aspect ECG initial (présence ou non d'un sus-décalage du segment ST) ne constituait pas non plus un facteur prédictif indépendant du pronostic hospitalier. In fine, les *guidelines* les plus récents recommandent la réalisation d'une coronarographie précoce lorsque l'électrocardiogramme post-AC montre un aspect évocateur d'infarctus. Lorsque l'ECG n'est pas évocateur d'une cause coronaire, ces recommandations suggèrent de discuter au cas par cas l'intérêt de cette attitude invasive précoce [47].

## Ventilation mécanique et hématoxe en post-AC

Les objectifs en termes d'hématoxe en post-AC ne diffèrent pas de ceux conseillés chez le patient admis en réanimation et sous ventilation mécanique. Cependant, des données expérimentales et humaines (provenant de l'analyse de registres) ont suggéré que l'hyperoxie serait délétère en post-AC, favorisant le stress oxydatif [68–70]. De même, une attention toute particulière doit être portée à la régulation de la PaCO<sub>2</sub>, l'hypo- comme l'hypercapnie étant délétères en post-AC [71].

## Perspectives thérapeutiques

### Techniques d'épuration extrarénale

Comme évoqué précédemment, l'insuffisance rénale aiguë est fréquente chez les patients réanimés avec succès d'un AC. De même, les perturbations de l'équilibre acide-base sont fréquentes et délétères. Outre le traitement de l'insuffisance rénale aiguë, l'épuration extrarénale pourrait ainsi permettre le contrôle métabolique afin de favoriser le maintien de l'homéostasie cellulaire. Compte tenu du relargage massif de cytokines au cours de l'état de choc post-AC, Laurent et al. ont avancé l'hypothèse que l'hémofiltration à haut volume (200 ml/kg sur huit heures) pouvait permettre une épuration de l'ensemble de ces molécules de poids moléculaire intermédiaire et ainsi limiter les conséquences de l'ischémie-reperfusion. Cette hypothèse avait déjà été



suggérée chez l'homme au cours de l'état de choc septique [72]. Laurent et al. ont ainsi pu montrer un bénéfice à la réalisation d'une hémofiltration isovolumique à haut volume chez les patients avec une association positive sur la survie à six mois (odds ratio : 4,4 [intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) : 1,1 ; 16,6] et un risque relatif de décès par défaillance multiviscérale réfractaire de 0,29 [IC 95 % : 0,09 ; 0,91]) [73]. Cependant, cette étude avait inclus un petit nombre de patients ( $n = 61$ ), car les investigateurs avaient initialement prévu trois bras de randomisation (témoin, hémofiltration haut volume seule ou avec induction d'une hypothermie thérapeutique par injection de soluté froid). Or, la publication des deux essais princeps rapportant le bénéfice de l'hypothermie en 2002 a fait interrompre l'étude. Une autre étude est actuellement en cours de réalisation visant à évaluer l'intérêt d'une membrane à haute perméabilité chez des patients réanimés avec succès d'un AC et présentant une défaillance hémodynamique à l'inclusion (définie par la nécessité d'un support vasopresseur à une dose supérieure ou égale à 1 mg/h) [étude HYPERDIA, NTC00780299].

### Neuroprotection pharmacologique

L'administration précoce d'un médicament susceptible de s'opposer aux phénomènes liés à l'ischémie-reperfusion et à ses conséquences cellulaires représente un espoir thérapeutique à l'origine de nombreux essais cliniques. Les plus récents concernent l'érythropoïétine [74] et la ciclosporine [75], testés dans deux essais randomisés. Les résultats de ces deux essais devraient être publiés très prochainement.

### Hypothermie ultraprécoce par ventilation liquidienne totale

Le principe de la ventilation liquidienne totale est d'instiller dans l'arbre respiratoire du perfluorocarbure liquide permettant la diffusion des gaz et donc la conservation de l'hématose. L'instillation de perfluorocarbure réfrigéré permet ainsi la mise en place très rapide (en quelques minutes) d'une hypothermie [76]. Cette induction extrêmement rapide de l'hypothermie permet, dans des modèles animaux, de limiter les phénomènes d'ischémie-reperfusion et ainsi de limiter la taille du dommage myocardique [76], mais également des dommages cérébraux liés notamment à la rupture de la barrière hématoencéphalique [77]. Testée dans un modèle d'AC chez le lapin, ces résultats ont été reproduits récemment chez des gros animaux (modèle porcine) [78] permettant d'envisager, sous réserve de la résolution de problèmes logistiques liés au transport du matériel nécessaire, l'étude de ce dispositif chez l'homme dans cette indication.

## Conclusion

Le syndrome post-AC, de description relativement récente, regroupe l'ensemble des phénomènes survenant chez le patient réanimé avec succès d'un AC, de la dysfonction précoce d'organes au dommage neurologique anoxique. Sa physiopathologie reste imparfaitement comprise, mais sa prise en charge représente désormais un maillon important de la chaîne de survie.

**Liens d'intérêts :** Le Dr geri déclare avoir bénéficié de la prise en charge (inscription, frais de transport et hébergement) sur plusieurs congrès de la part de la société BARD ; Alain Cariou déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD (2005) Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 67:75–80
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al (2015) Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 131:e29–e322
3. Bouguin W, Lamhaut L, Marijon E, et al (2014) Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris. *Intensive Care Med* 40:846–54
4. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, et al (2013) Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 39:1972–80
5. Negovsky VA (1972) The second step in resuscitation — the treatment of the “post-resuscitation” disease. *Resuscitation* 1; 1–7
6. Eltzschig HK, Eckle T (2011) Ischemia and reperfusion — from mechanism to translation. *Nat Med* 17:1391–401
7. 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
8. Adrie C, Monchi M, Laurent I, et al (2005) Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *JACC* 46:21–8
9. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al (2013) Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation* 84:60–5
10. Grimaldi D, Sauneuf B, Guivarch E, et al (2015) High level of endotoxemia following out-of-hospital cardiac arrest is associated with severity and duration of postcardiac arrest shock. *Crit Care Med* 43:2597–604
11. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al (2002) Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *JACC* 40:2110–2116.
12. Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, Pieske B (2013) Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation* 84:319–25
13. Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, et al (2005) Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 66:175–81
14. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA (1996) Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *JACC* 28:232–40

15. Deantonio HJ, Kaul S, Lerman BB (1990) Reversible myocardial depression in survivors of cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol* 13:982-5
16. Fries M, Weil MH, Chang YT, et al (2006) Microcirculation during cardiac arrest and resuscitation. *Crit Care Med* 34:S454-S7
17. Bougouin W, Cariou A (2013) Management of postcardiac arrest myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 19:195-201
18. Tang W, Weil MH, Sun S, et al (1995) Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *circulation* 92:3089-93
19. Gazmuri RJ (2000) Effects of repetitive electrical shocks on post-resuscitation myocardial function. *Crit Care Med* 28:N228-N32
20. Mattana J, Singhal PC (1992) Determinants of elevated creatine kinase activity and creatine kinase MB-fraction following cardiopulmonary resuscitation. *Chest* 101:1386-92
21. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, et al (1997) Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction: treatment with dobutamine. *Circulation* 95:2610-3
22. Huang L, Weil MH, Tang W, et al (2005) Comparison between dobutamine and levosimendan for management of postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 33:487-91
23. Kakavas S, Chalkias A, Xanthos T (2011) Vasoactive support in the optimization of post-cardiac arrest hemodynamic status: from pharmacology to clinical practice. *Eur J Pharmacol* 667:32-40
24. Manzo-Silberman S, Fichet J, Mathonnet A, et al (2013) Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. *Resuscitation* 84:609-15
25. Tsai MS, Barbut D, Tang W, et al (2008) Rapid head cooling initiated coincident with cardiopulmonary resuscitation improves success of defibrillation and post-resuscitation myocardial function in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 51:1988-90. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.057
26. Hsu CY, Huang CH, Chang WT, et al (2009) Cardioprotective effect of therapeutic hypothermia for postresuscitation myocardial dysfunction. *Shock* 32:210-6
27. Skulec R, Kovarik T, Dostalova G, et al (2008) Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 52:188-94
28. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al (2013) Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369:2197-206
29. Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, et al (2015) Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial\*. *Crit Care Med* 43:318-27
30. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, et al (2014) Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C and impact on systemic vascular resistance and myocardial function after out-of-hospital cardiac arrest: a sub-study of the Target Temperature Management Trial. *Circulation. Circ Cardiovasc Interv* 7:663-72
31. Geri G, Guillemet L, Dumas F, et al (2015) Acute kidney injury after out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and prognosis in a large cohort. *Intensive Care Med* 41:1273-80
32. Yanta J, Guyette FX, Doshi AA, et al (2013) Renal dysfunction is common following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 84:1371-4
33. Oh SH, Kim HJ, Park KN, et al (2015) Hypoxic hepatitis in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 33:1166-70
34. Pène 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
35. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J (2004) Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 30:2126-8
36. Busl KM, Greer DM (2010) Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation* 26:5-13
37. Hoxworth JM, Xu K, Zhou Y, et al (1999) Cerebral metabolic profile, selective neuron loss, and survival of acute and chronic hyperglycemic rats following cardiac arrest and resuscitation. *Brain Res* 821:467-79
38. Lemiale V, Huet O, Vigué B, et al (2008) Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 76:17-24
39. Böttiger BW, Schmitz B, Wiessner C, et al (1998) Neuronal stress response and neuronal cell damage after cardiocirculatory arrest in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:1077-87
40. Kawai K, Nitecka L, Ruetzler CA, et al (1992) Global cerebral ischemia associated with cardiac arrest in the rat: I. Dynamics of early neuronal changes. *J Cereb Blood Flow Metab* 12:238-49
41. Vaagenes P, Safar P, Moossy J, et al (1997) Asphyxiation versus ventricular fibrillation cardiac arrest in dogs. Differences in cerebral resuscitation effects — a preliminary study. *Resuscitation* 35:41-52
42. Geri G, Mongardon N, Daviaud F, et al (2014) Neurological consequences of cardiac arrest: where do we stand? *Ann Fr Anesth Reanim* 33:98-101
43. Seder DB, Sunde K, Rubertsson S, et al (2015) Neurologic outcomes and postresuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest. *Crit Care Med* 43:965-72
44. Adrie C, Haouache H, Saleh M, et al (2008) An underrecognized source of organ donors: patients with brain death after successfully resuscitated cardiac arrest. *Intensive Care Med* 34:132-7
45. Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al (2012) Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 71:206-12
46. 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
47. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al (2015) European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 41:2039-56
48. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al (2015) Part 8: Post-cardiac arrest care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 132:S465-S82
49. Morrison LJ, Gent LM, Lang E, et al (2015) Part 2: Evidence evaluation and management of conflicts of interest: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 132:S368-S82
50. Williams GR, Spencer FC (1958) The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann Surg* 148:462-8
51. 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
52. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, et al (2011) Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 39:57-64
53. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al (2011) Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients? Insights from a large registry. *Circulation* 123:877-86
54. Testori C, Sterz F, Behringer W, et al (2011) Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 82:1162-7

55. Lascarrou JB, Meziani F, Le Gouge A, et al (2015) Therapeutic hypothermia after nonshockable cardiac arrest: the HYPERION multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, superiority trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 23:26
56. Seder DB, Van der Kloot TE (2009) Methods of cooling: practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit Care Med* 37:S211–S22
57. Chenoune M, Lidouren F, Adam C, et al (2011) Ultrafast and whole-body cooling with total liquid ventilation induces favorable neurological and cardiac outcomes after cardiac arrest in rabbits. *Circulation*. 124:901–11, 1–7
58. Bouwes A, Robillard LBM, Binnekade JM, et al (2012) The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 83:996–1000
59. Cocchi MN, Boone MD, Giberson B, et al (2014) Fever after rewarming: incidence of pyrexia in postcardiac arrest patients who have undergone mild therapeutic hypothermia. *J Intensive Care Med* 29:365–9
60. Farb A, Tang AL, Burke AP, et al (1995) Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 92:1701–9
61. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al (1997) Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 336:1629–33
62. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al (2010) Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PRO-CAT (Parisian region out of hospital cardiac arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 3:200–7
63. Dumas F, Manzo-Silberman S, Fichet J, et al (2012) Can early cardiac troponin I measurement help to predict recent coronary occlusion in out-of-hospital cardiac arrest survivors? *Crit Care Med* 40:1777–84
64. Geri G, Mongardon N, Dumas F, et al (2013) Diagnosis performance of high sensitivity troponin assay in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Int J Cardiol* 169:449–54
65. Dumas F, White L, Stubbs BA, et al (2012) Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol* 60:21–7
66. Geri G, Dumas F, Bougouin W, et al (2015) Immediate percutaneous coronary intervention is associated with improved short- and long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Interv* 8:e002303
67. Anyfantakis ZA, Baron G, Aubry P, et al (2009) Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J* 157:312–8
68. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al (2010) Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 303:2165–71
69. Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, et al (2006) Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab* 26:821–35
70. Zwemer CF, Whitesall SE, D'Alecy LG (1994) Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 27:159–70
71. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, et al (2013) Association between postresuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Circulation* 127:2107–13
72. Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al (2000) Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 28:3581–7
73. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, et al (2005) High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 46:432–7
74. Sirén AL, Fratelli M, Brines M, et al (2001) Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:4044–9
75. Cour M, Loufouat J, Paillard M, et al (2011) Inhibition of mitochondrial permeability transition to prevent the post-cardiac arrest syndrome: a pre-clinical study. *Eur Heart J* 32:226–35
76. Tissier R, Hamanaka K, Kuno A, et al (2007) Total liquid ventilation provides ultra-fast cardioprotective cooling. *J Am Coll Cardiol* 49:601–5
77. Kohlhauer M, Lidouren F, Remy-Jouet I, et al (2015) Hypothermic total liquid ventilation is highly protective through cerebral hemodynamic preservation and sepsis-like mitigation after asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med* 43:e420–e30
78. Hutin A, Lidouren F, Kohlhauer M, et al (2015) Total liquid ventilation offers ultra-fast and whole-body cooling in large animals in physiological conditions and during cardiac arrest. *Resuscitation* 93:69–73