



# PROTECTION TISSULAIRE APRÈS ARRÊT CARDIO-RESPIRATOIRE

**Benoît Vandembunder, Virginie Lemiale, Alain Cariou**

Service de Réanimation Médicale – Université Paris Descartes – INSERM U909, Hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul-La Roche Guyon, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75679 Paris Cedex 14. E.mail : alain.cariou@cch.aphp.fr

## SITUATION DU PROBLÈME

Chaque année, environ 50 000 nouveaux cas de morts subites, le plus souvent extra-hospitalières, surviennent en France. Parmi les patients dont l'arrêt cardiaque a été réanimé, 10 à 30 % sortent 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 pré-hospitalière, l'évolution est habituellement marquée par deux types d'événements :

- Un syndrome de reperfusion précoce initialement décrit par Negovsky [3] et qui apparaît généralement entre la 4<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> heure 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. En l'absence de traitement rapide et adapté, ce syndrome post-arrêt cardiaque (ou « post-resuscitation 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 séquelles neuro-fonctionnelles évoluant soit vers un décès, soit vers un état végétatif persistant puis permanent.

La fréquence et l'intensité de ces complications dépendent en grande partie du délai de prise en charge initiale, de l'efficacité des manœuvres de réanimation et du temps écoulé avant restauration d'une hémodynamique spontanée efficace. L'arrêt cardiaque réanimé constitue ainsi la situation clinique la plus proche du phénomène d'« ischémie-reperfusion » bien connu grâce aux modèles expérimentaux. C'est de plus la seule circonstance qui permet de mesurer avec acuité les conséquences cliniques d'une interruption circulatoire globale, intéressant simultanément l'ensemble des tissus et organes. La physiopathologie de ce syndrome explique les manifestations observées et justifie les moyens thérapeutiques qui doivent être mis en œuvre pour parvenir à une évaluation neurologique satisfaisante.

## **1. 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 par une activation non spécifique de la réponse inflammatoire systémique. Cette activation de la réponse inflammatoire systémique s'associe à des modifications de la coagulation génératrices de lésions endothéliales secondaires, responsables à leur tour de thromboses et d'augmentation de la perméabilité capillaire. Les modèles expérimentaux d'arrêt cardiaque « 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, voire des premiers jours, expliquant l'efficacité de certaines mesures thérapeutiques retardées (comme l'hypothermie thérapeutique).

## **2. MANIFESTATIONS DU SYNDROME POST-ARRÊT CARDIAQUE**

Le syndrome de reperfusion post-arrêt cardiaque 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]. La défaillance cardio-circulatoire domine habituellement le tableau clinique, même si l'atteinte est fréquemment multiviscérale. L'existence d'un défaut de perfusion cérébrale, engendré par ces perturbations hémodynamiques, pourrait aggraver le pronostic neurologique de ces patients.

### **2.1. CHOC POST-ARRÊT CARDIAQUE**

Le choc post-arrêt cardiaque, initialement décrit par Negovsky, est un choc mixte comprenant une composante cardiogénique et périphérique. La défaillance myocardique est très souvent au premier plan. Décrite la première fois en 1975, et documentée en 1990 par échographie, elle est caractérisée par une dysfonction systolique sévère mais réversible [5]. Depuis cette description princeps, de nombreux travaux expérimentaux ont confirmé l'existence de cette dysfonction myocardique post-arrêt cardiaque et l'ont caractérisée [6-9]. La dysfonction ventriculaire gauche débute de façon précoce, dès les premières minutes suivant la restauration d'une activité circulatoire spontanée, et est complètement réversible dans un délai de 48 à 72 heures. Elle se manifeste par la survenue d'une altération des fonctions systoliques et diastoliques du ventricule gauche, associée à une dilatation cavitaire [10]. L'évidence expérimentale d'une dysfonction myocardique précoce, intense et transitoire au cours de la phase post-arrêt cardiaque a pu être confirmée chez l'homme, même en l'absence d'étiologie coronaire à l'arrêt cardiaque [11, 12]. En effet, Laurent et al ont décrit le profil hémodynamique du choc post-arrêt cardiaque [4]. Dans une étude incluant 148 patients consécutifs hospitalisés au décours d'un arrêt cardiaque ressuscité, 73 (49 %) ont développé un état de choc précoce (dans un délai médian de 8 heures après la réanimation initiale), et ont fait l'objet d'une exploration hémodynamique invasive par cathéter artériel pulmonaire. Ces patients présentaient dès l'admission à l'hôpital une diminution importante de la fraction d'éjection ventriculaire gauche angiographique, indépendamment de l'étiologie coronaire ou non de l'arrêt cardiaque. Sur le plan hémodynamique, cet état de choc était caractérisé par

un bas débit et des pressions de remplissage normales ou basses. De façon intéressante, et en accord avec les données expérimentales, l'index cardiaque s'améliorait de façon rapide chez les patients choqués, passant de 2,1 l.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup> (valeur médiane à la 8<sup>ème</sup> heure) à 3,2 l.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup> à la 24<sup>ème</sup> heure, et jusqu'à 3,7 l.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup> à la 72<sup>ème</sup> heure. La persistance d'un index cardiaque effondré à la 24<sup>ème</sup> heure était associée à un décès précoce, le plus souvent dans un tableau de défaillance multiviscérale. Mais la défaillance hémodynamique ne semble pas être uniquement liée à la dysfonction myocardique. En effet, malgré l'évolution rapidement favorable de la fonction contractile chez les survivants, l'étude de Laurent et al montraient également que les vasopresseurs devaient souvent être maintenus jusqu'à la 72<sup>ème</sup> heure, en association avec un remplissage vasculaire important pour maintenir des pressions de remplissage correctes. Ces données suggèrent ainsi l'existence d'une défaillance myocardique précoce et intense, habituellement régressive en moins de 48 heures, secondairement associée à une forte composante vasoplégique, conséquence du syndrome d'inflammation généralisée lui-même bien documenté en post-arrêt cardiaque chez l'homme. Cette défaillance circulatoire pourrait également être favorisée par la survenue d'une insuffisance surrénalienne relative, comme cela est observé au cours du choc septique. Des données cliniques récentes montrent qu'environ la moitié des patients présentent une insuffisance surrénale définie par une absence de réponse au test de stimulation rapide par le synacthène. Parmi ces patients, les décès liés au choc étaient plus fréquents dans le groupe de ceux présentant une insuffisance surrénale [13, 14].

## 2.2. 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 décelées à partir du 3<sup>ème</sup> jour de réanimation. Ainsi, en l'absence de sédation, l'examen clinique pratiqué entre le 3<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour est très performant en terme de pronostic neurologique. L'existence de séquelles neurologiques sévères au-delà de ce délai aboutit à un décès plus ou moins rapide selon leur gravité. Au cours de la dernière décennie, le dogme classique selon lequel les dégâts cérébraux seraient uniquement en rapport avec la durée de l'interruption circulatoire a été largement remis en cause et les données issues de modèles expérimentaux ont montré que les lésions tissulaires initiales s'aggravaient au cours des premières heures post-reperfusion. Les études animales puis cliniques ont ainsi confirmé l'efficacité de l'hypothermie thérapeutique malgré le caractère « tardif » de sa mise en œuvre par rapport au phénomène pathologique initiateur. 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. La réduction du débit sanguin cérébral, qui semble être en rapport avec une majoration transitoire des résistances vasculaires cérébrales, se corrige en 72 heures. Chez les patients survivants, cette normalisation du débit sanguin cérébral s'accompagne d'une augmentation de l'extraction cérébrale en oxygène, témoignant du rétablissement du couplage physiologique de ces deux paramètres. En revanche, dans le groupe des patients qui présentent des lésions cérébrales létales, la différence de couplage entre le débit sanguin

cérébral et l'extraction apparaît progressivement et aboutit à une perfusion « de luxe » [15].

### **2.3. 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 et au décès précoce. Ainsi, dans 20 à 35 % des cas, le décès est précoce et apparaît en rapport avec un état de choc et une défaillance multiviscérale précoce et incontrôlable [16, 17]. Les défaillances habituellement observées sont principalement rénales et respiratoires, atteignant 40 à 50 % des patients réanimés d'un arrêt cardiaque. L'hypoxémie (conséquence de l'œdème pulmonaire lésionnel), 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.

## **3. PROTECTION TISSULAIRE POST-ARRÊT CARDIAQUE**

La prise en charge thérapeutique du syndrome post-arrêt cardiaque comporte deux volets principaux : le traitement du choc initial et des défaillances associées d'une part, et les mesures de neuroprotection d'autre part. Ces deux aspects sont évidemment très intriqués, le traitement initial ayant pour intérêt essentiel de permettre d'amener la majorité des patients à une évaluation neurologique, dans des conditions de stabilité hémodynamique.

### **3.1. TRAITEMENT DU CHOC POST-ARRÊT CARDIAQUE**

Sauf cas particulier, l'impossibilité d'évaluation neurologique précoce fiable justifie la mise en place de suppléance d'organes lors de la phase initiale. Lorsqu'il est contrôlé, le choc est habituellement réversible dans les 48 à 72 premières heures et ses modalités de prise en charge diffèrent peu d'un choc d'allure septique avec défaillance cardiaque associée. Les traitements les plus couramment employés sont les traitements médicamenteux habituels de l'insuffisance circulatoire aiguë. Largement utilisée lors du choc cardiogénique d'origine ischémique, la contre-pulsion intra-aortique (CPIA) diminue le travail myocardique en réduisant la post-charge ventriculaire gauche et en améliorant la perfusion tissulaire diastolique. Dénuée d'effet chronotrope intrinsèque, elle augmente l'apport myocardique en oxygène via l'amélioration de la perfusion coronaire [18]. L'utilisation d'une assistance circulatoire par oxygénateur extra-corporel à membrane (ECMO) au décours d'un arrêt cardiaque semble donner des résultats prometteurs sur la mortalité [19, 20]. Ses indications apparaissent néanmoins limitées, du fait de la lourdeur logistique d'une telle thérapeutique nécessitant une équipe spécialisée, en particulier lorsque le pronostic neurologique du patient n'est pas connu. Les nouvelles techniques d'assistance circulatoire moins invasives, telles que le système miniaturisé Impella® (Impella CardioSystems AG, Aachen, Germany) utilisant une micro-pompe d'assistance ventriculaire gauche introduite par voie fémorale, méritent d'être évaluées dans ce contexte. Enfin, une étude pilote a montré que l'utilisation d'une technique d'épuration extra-rénale par hémofiltration à haut volume (associée ou non à une hypothermie modérée) pouvait permettre de diminuer la mortalité précoce en rapport avec la défaillance hémodynamique post-arrêt cardiaque. Cette amélioration pourrait être liée à un meilleur contrôle de la défaillance cardiovasculaire

chez certains patients [21]. Il s'agit cependant de données très préliminaires ne permettant pas de recommander l'emploi systématique de cette technique dans cette indication.

### 3.2. REVASCULARISATION CORONAIRE

Le syndrome coronarien aigu est la cause la plus fréquente d'arrêt cardiaque extra-hospitalier chez l'adulte. Une plaque coronarienne instable (rupture de plaque ou thrombose coronaire) est présente dans 57 % des autopsies d'AC extra-hospitalier [22]. Une étude angiographique avec réalisation systématique d'une coronarographie dès l'arrivée chez tous les survivants d'un arrêt cardiaque extra-hospitalier a retrouvé une occlusion coronaire récente dans 49 % des cas. Par ailleurs, il existe une association indépendante entre le succès d'une dilatation d'une artère coronaire responsable d'un infarctus récent et la survie. La valeur prédictive de l'ECG et des données cliniques (douleur thoracique, facteurs de risque) pour prédire l'occlusion coronaire est médiocre [23]. Par ailleurs, un infarctus du myocarde peut se compliquer secondairement d'un arrêt cardiaque dans 4,8 % des cas [24]. Pour toutes ces raisons, l'indication de coronarographie doit être évoquée en fonction du contexte clinique, et cela dès la prise en charge pré-hospitalière de manière à orienter le patient vers un centre susceptible de pouvoir réaliser ce geste lorsque celui-ci s'avère nécessaire. Les résultats obtenus en pratique clinique courante concernant la recherche et le traitement systématique d'une occlusion coronaire aiguë chez les victimes d'arrêt cardiaque en contexte ischémique sont particulièrement encourageants [25, 26].

### 3.3. NEUROPROTECTION MÉDICAMENTEUSE

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 post-anoxiques. En dépit de nombreuses tentatives réalisées, aucun des traitements médicamenteux testés à la phase aiguë 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 cardio-respiratoire. Les traitements pharmacologiques testés dans les années 1980 (thiopental, lidoflazine, nimodipine) ne sont pas parvenus à montrer de bénéfices, malgré une administration précoce [27-29]. L'emploi de neuroprotecteurs possédant des effets anti-oxydants repose sur un rationnel solide (voir plus haut l'importance du stress oxydatif dans la physiopathologie du syndrome post-ressuscitation). C'est le cas par exemple pour l'ubiquinone (ou co-enzyme Q10), métabolite mitochondrial possédant des effets anti-oxydants 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 cardio-circulatoire, 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 [30]. D'autres molécules font également l'objet d'un programme d'évaluation thérapeutique dans ce contexte. Il existe ainsi de nombreux arguments expérimentaux qui plaident en faveur d'un rôle neuroprotecteur de l'érythropoïétine [31]. 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'accident vasculaire cérébral 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 [32]. A ce jour, aucune tentative de traitement par l'EPO n'a été réalisée chez l'homme dans le contexte de l'arrêt cardio-respiratoire. Il existe cependant des arguments expérimentaux solides pour poser l'hypothèse d'un effet neuroprotecteur éventuel de l'Epo administré au cours de la réanimation initiale de l'arrêt cardio-respiratoire. Récemment une étude pilote a confirmé la faisabilité d'un tel traitement et la sécurité d'emploi de l'érythropoïétine dans ce contexte [33]. Ce travail a jeté les bases d'une évaluation clinique plus large en permettant l'élaboration d'une étude multicentrique française sur ce thème. La ciclosporine, outre ses effets immuno-modulateurs, posséderait également des propriétés intéressantes en matière de protection tissulaire contre les lésions induites par l'ischémie-reperfusion [34]. Une étude pilote française a récemment montré sa capacité à diminuer les conséquences myocardiques d'une occlusion coronaire aiguë [35], ce qui ouvre la voie pour une expérimentation clinique post-arrêt cardiaque.

### **3.4. HYPOTHERMIE INDUITE**

Concernant l'hypothermie induite, les essais préliminaires, dont les résultats plaident en faveur de l'hypothermie thérapeutique, ont permis la réalisation de deux essais cliniques randomisés et contrôlés de plus grande envergure, qui ont clairement confirmé son efficacité sur des collectifs de malades plus importants [36, 37] :

- Dans la première étude, européenne et multicentrique [36], 275 patients réanimés pour un arrêt cardiaque pré-hospitalier 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 6 mois contre seulement 39 % dans le groupe contrôle traité par normothermie (odds ratio 1,40 [1,08-1,81] ;  $p = 0,009$ ). 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 pré-hospitalière) [37]. 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 contrôle ( $p = 0,046$ ), bénéfique confirmé en analyse multivariée (odds ratio 5,25 [1.47-18.76] ;  $p = 0,011$ ).

Ces deux études comportaient un grand nombre de points communs :

- Dans les deux essais, la mise en œuvre d'une hypothermie modérée permettrait d'obtenir un taux de survie sans séquelle majeure de l'ordre de 40 à 50 % chez des patients ayant présenté un arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire rapidement réanimés.
- L'hypothermie était obtenue dans les deux cas par des procédés de refroidissement externe (« cooling » par une couverture ou par des packs de glace) et était associée à une curarisation systématique destinée à empêcher le réflexe de frisson.

- Après la phase d'hypothermie, le réchauffement corporel était passif dans l'étude européenne (permettant d'atteindre 36°C en 8 heures environ) tandis qu'il était actif (à l'aide de couvertures chauffantes) et plus rapide dans l'étude australienne.
- A un tel niveau d'hypothermie, les effets secondaires redoutés (troubles du rythme, coagulopathie, infections) se sont avérés très peu fréquents. Ils se sont résumés à une tendance à une plus grande fréquence 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 [27, 28] 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 cardio-respiratoire. Les experts de l'ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) recommandent désormais l'emploi systématique d'une hypothermie modérée (pendant 12 à 24 heures) chez tout adulte comateux au décours d'une ressuscitation réalisée pour un arrêt cardio-respiratoire extra-hospitalier consécutif à une fibrillation ventriculaire [38]. 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 cardio-respiratoire intra-hospitalier ou consécutif à un trouble du rythme autre qu'une fibrillation ventriculaire [38].

## CONCLUSION

Des progrès importants ont été effectués ces dernières années dans la prise en charge initiale des patients victimes d'arrêt cardiaque, notamment grâce au développement d'une « chaîne de survie » efficiente comportant la mise à disposition de la défibrillation automatisée externe accessible au grand public. L'apport de nouveautés dans la conduite de la réanimation laisse espérer dans les années à venir une amélioration supplémentaire de la survie initiale, qui devrait s'accompagner d'une augmentation régulière de patients exposés à développer un syndrome « post-ressuscitation ». Une meilleure connaissance de ce syndrome transforme incontestablement le dernier maillon de la chaîne de survie : d'une attitude d'observation, la prise en charge hospitalière devient active, conditionnant en partie l'évolution du patient à moyen et long terme.

---

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Safar P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Crit Care Med* 1988;16:923-941
- [2] Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Angquist KA, Silfverstolpe J, Holmberg S. Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*; 2006:404-409
- [3] Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988;16:942-946
- [4] Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2110-2116
- [5] Deantonio HJ, Kaul S, Lerman BB. Reversible myocardial depression in survivors of cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:982-985
- [6] Tang W, Weil MH, Sun S, Gazmuri RJ, Bisera J. Progressive myocardial dysfunction after cardiac resuscitation. *Crit Care Med* 1993;21:1046-1050

- [7] Gazmuri RJ, Berkowitz M, Cajigas H. Myocardial effects of ventricular fibrillation in the isolated rat heart. *Crit Care Med* 1999;27:1542-1550
- [8] Gazmuri RJ, Weil MH, Bisera J, Tang W, Fukui M, McKee D. Myocardial dysfunction after successful resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 1996;24:992-1000
- [9] Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:232-240
- [10] Xu T, Tang W, Ristagno G, Wang H, Sun S, Weil MH. Postresuscitation myocardial diastolic dysfunction following prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2008;36:188-192
- [11] Chang WT, Ma MH, Chien KL, Huang CH, Tsai MS, Shih FY, Yuan A, Tsai KC, Lin FY, Lee YT, Chen WJ. Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive Care Med* 2007;33:88-95
- [12] Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Diaz-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, Gomez-Jimenez FJ, Martinez-Escobar S, Moreno RM, Fierro-Roson J. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005;66:175-181
- [13] Hékimian G, Baugnon T, Thuong M, Monchi M, Dabbane H, Jaby D, Rhaoui A, Laurent I, Moret G, Fraisse F, Adrie C. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock* 2004;22:116-9
- [14] Pene F, Hyvernat H, Mallet V, Cariou A, Carli P, Spaulding C, Dugue MA, Mira JP. Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2005;31:627-33
- [15] Lemiale V, Huet O, Vigué B, Mathonnet A, Spaulding C, Mira JP, Carli P, Duranteau J, Cariou A. Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 2008;76:17-24
- [16] Zandbergen EG, de Haan RJ, Reitsma JB, Hijdra A. Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 2003;29:1911-5
- [17] Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, Laurent I, Dabbane H, Hantala F, Rhaoui A, Thuong M, Monchi M. Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score. *Eur Heart J* 2006;27:2840-5
- [18] Talpins NL, Kripke DC, Goetz RH. Counterpulsation and intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *Circulatory dynamics*. *Arch Surg* 1968;97:991-999
- [19] Megarbane B, Leprince P, Deye N, Resiere D, Guerrier G, Rettab S, Theodore J, Karyo S, Gandjbakhch I, Baud FJ. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2007;33:758-764
- [20] Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT, Chen WJ, Huang SC, Chi NH, Wang CH, Chen LC, Tsai PR, Wang SS, Hwang JJ, Lin FY. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet* 2008;372:554-61
- [21] Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, Cariou A, Chiche JD, Ohanessian A, Spaulding C, Carli P, Dhainaut JF, Monchi M. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:432-7
- [22] Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1701-9.
- [23] Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-1633
- [24] Ornato JP, Peberdy MA, Tadler SC, Strobos NC. Factors associated with the occurrence of cardiac arrest during hospitalization for acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction in the US. *Resuscitation* 2001;48:117-23
- [25] Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Auby B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Puges C, Margenet A, Monchi M, Laurent I, Dumas P, Garot J, Louvard Y. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:1354-62
- [26] Hosmane VR, Mustafa NG, Reddy VK, Reese CL 4th, DiSabatino A, Kolm P, Hopkins JT, Weintraub WS, Rahman E. Survival and neurologic recovery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction resuscitated from cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:409-15

- [27] Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. A randomized clinical trial of calcium entry blocker administration to comatose survivors of cardiac arrest. Design, methods, and patient characteristics. *Control Clin Trials* 1991;12:525-45
- [28] Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sarna S, Kajaste S. Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 1990;264:3171-7
- [29] Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 1986;314:397-403
- [30] Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R, et al. Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study. *Circulation* 2004;110:3011-6
- [31] Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005;293:90-5
- [32] Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, Rustenbeck HH, Breiter N, Jacob S, Knerlich F, Bohn M, Poser W, Rütther E, Kochen M, Gefeller O, Gleiter C, Wessel TC, De Ryck M, Itri L, Prange H, Cerami A, Brines M, Sirén AL. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med*. 2002;8:495-505
- [33] Cariou A, Claessens YE, Pène F, Marx JS, Spaulding C, Hababou C, Casadevall N, Mira JP, Carli P, Hermine O. Early high-dose erythropoietin therapy and hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a matched control study. *Resuscitation* 2008;76:397-404
- [34] Argaud L, Gateau-Roesch O, Muntean D, Chalabreysse L, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Specific inhibition of the mitochondrial permeability transition prevents lethal reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;38:367-74
- [35] Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Macia C, Raczka F, Sportouch C, Gahide G, Finet G, André-Fouët X, Revel D, Kirkorian G, Monassier JP, Derumeaux G, Ovize M. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;359:473-81
- [36] The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56
- [37] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63
- [38] Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT Jr, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Vanden Hoek T. 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* 2008;118:2452-83