



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Dysfonction myocardique post-arrêt cardiaque Myocardial dysfunction after cardiac arrest

A. Lanceleur, A. Cariou*

Service de réanimation médicale, hôpital Cochin–Saint-Vincent-de-Paul–La Roche Guyon,
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

Disponible sur Internet le 9 janvier 2008

MOTS CLÉS

Arrêt cardiaque ;
Sidération
myocardique ;
Insuffisance
circulatoire aiguë

Résumé L'apparition d'un état de choc au décours d'un arrêt cardiorespiratoire réanimé est fréquente, indépendamment de son étiologie. En l'absence d'évolution vers le décès dans un tableau de défaillance multiviscérale, ce syndrome post-arrêt cardiaque est susceptible de majorer les lésions cérébrales initiales, et constitue une cible thérapeutique majeure de la phase hospitalière. Ce choc est caractérisé par la survenue d'une dysfonction myocardique précoce, intéressant les fonctions systoliques et diastoliques ventriculaires, habituellement réversible en 48 à 72 heures. Son intensité semble liée aux caractéristiques de la réanimation, ainsi qu'au délai nécessaire à la restauration d'une activité circulatoire spontanée. Les mécanismes physiopathologiques évoqués sont multiples et complexes, impliquant principalement les phénomènes d'ischémie–reperfusion, à l'origine d'une diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium. Cette sidération myocardique s'associe secondairement à une forte composante vasoplégique, conséquence de la réponse inflammatoire systémique initiée par la reperfusion. L'administration précoce d'un agent pharmacologique inotrope permet de corriger partiellement la fonction cardiaque, traduisant l'existence d'une réserve contractile. La correction d'un éventuel déficit volémique, voire l'utilisation de vasoconstricteurs en cas de forte vasoplégie, sont également des points essentiels du traitement. L'échocardiographie au lit du patient permet le diagnostic et le traitement adapté des différentes composantes de l'état de choc du syndrome post-arrêt cardiaque, nécessaires à l'amélioration du pronostic.
© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cardiac arrest;
Myocardial stunning;
Postresuscitation
disease

Summary Hemodynamic instability following successful treatment of cardiac arrest is frequent, independently of its etiology. In the absence of multiple organ failure leading to death, this postresuscitation syndrome may increase initial brain damages and constitutes a major therapeutic target of hospital management. This shock is characterized by the occurrence of an early myocardial failure, including both ventricular systolic and diastolic dysfunction, usually reversible within 48 to 72 hours. Its severity seems to be linked with the resuscitation characteristics and with the necessary delay for the restoration of a spontaneous circulatory activity. The evoked pathophysiological mechanisms are multiple and complex, involving mainly

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alain.cariou@cch.aphp.fr (A. Cariou).

ischemia–reperfusion injury leading to a decreased responsiveness of contractile filaments to calcium. This myocardial stunning is secondarily associated with superimposed vasodilatation, as a consequence of the systemic inflammatory response introduced by the reperfusion. Early inotropic treatment allows to partially reverse the myocardial dysfunction, suggesting the existence of a contractile reserve. The correction of a potential volemic deficit, even the use of vasoactive drugs in case of strong vasoplegia, are also key points of the treatment. Echocardiography allows the diagnosis and the adapted treatment of each component of the postresuscitation shock, necessary for the improvement of the outcome.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Bien que la plupart des patients victimes d'un arrêt cardiorespiratoire (ACR) décèdent avant leur arrivée dans une structure hospitalière, le pronostic secondaire des survivants de la phase préhospitalière reste également dramatique. Globalement, plus de deux tiers d'entre eux auront une évolution défavorable [1]. En effet, la plupart vont présenter dans les heures, puis les jours qui suivent l'ACR, un état de choc caractérisant le syndrome post-arrêt cardiaque [2], pouvant aboutir à des défaillances d'organes multiples et au décès, dans des conditions proches de celles observées au cours du sepsis [3]. Passée cette phase, le pronostic devient essentiellement d'ordre neurologique. Les études expérimentales attribuent l'insuffisance circulatoire aiguë du syndrome post-arrêt cardiaque à la survenue d'une dysfonction myocardique précoce, sévère et réversible [4–11]. La réalité de cette dysfonction myocardique a été récemment confirmée chez l'homme [12–15]. Il est maintenant clairement établi que cet état de choc précoce est susceptible de majorer les lésions tissulaires initiales, et notamment les lésions cérébrales. Ces données soulignent l'importance de reconnaître et de traiter précocement la défaillance circulatoire de ces patients tant que le devenir neurologique n'est pas connu.

Description

En 1975, Heyndrickx et al. ont été les premiers à objectiver l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche segmentaire réversible consécutive à une période d'occlusion coronaire temporaire [16]. Plus tard, Braunwald et al. introduisent la notion de sidération myocardique, caractérisant « une dysfonction mécanique qui persiste après reperfusion, malgré l'absence de dommages irréversibles et malgré la restauration d'un flux coronaire normal » [17]. Contrairement aux dysfonctions segmentaires réversibles observées lors de périodes variables d'occlusion coronaire [16,18], la sidération myocardique du syndrome post-arrêt cardiaque est caractérisée par une atteinte globale. En 1990, utilisant l'échocardiographie chez trois victimes réanimées d'un ACR, Deantonio et al. documentaient pour la première fois une dysfonction systolique sévère et réversible [12]. Dans les trois cas, l'examen initial retrouvait une dilatation globale du ventricule gauche (VG) avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) effondrée, tandis que la fonction ventriculaire réévaluée au quinzième jour était normale. Depuis cette description princeps, de nombreux travaux expérimentaux ont confirmé l'existence de cette dysfonction myocardique et l'ont caractérisée [4–11].

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 progressive des fonctions systoliques et diastoliques du ventricule gauche [5–9,11], associée à une dilatation cavitaire [6,7]. En ce qui concerne l'atteinte du ventricule droit (VD), les données sont moins nombreuses. Une seule étude expérimentale a montré la survenue d'une atteinte très précoce des fonctions systoliques et diastoliques du VD, qui semble se corriger dans des délais plus brefs que l'atteinte du VG [10]. Ces différences pourraient être expliquées par la masse musculaire moindre du cœur droit, qui s'accompagne d'une demande métabolique inférieure à celle du cœur gauche, et d'une meilleure tolérance à l'ischémie [10].

L'évidence expérimentale d'une dysfonction myocardique précoce, intense et transitoire au cours du post-arrêt cardiaque a pu être confirmée chez l'homme, même en l'absence d'étiologie coronaire à l'ACR [13–15]. Ainsi, Ruiz-Bailén et al. objectivent la survenue d'une dysfonction systolique chez 20 (69%) des 29 patients hospitalisés au décours d'un arrêt cardiaque de cause non coronaire [14]. Une dilatation ventriculaire gauche était observée chez trois patients seulement, tous décédés par la suite. Une dilatation ventriculaire droite était notée chez six patients, dont trois sont décédés. Toutes les anomalies observées étaient résolutive lors des examens échographiques des survivants réalisés 15 jours plus tard.

Cependant, s'il est certain qu'un état de choc est fréquemment observé chez les patients hospitalisés au décours d'un ACR, la défaillance hémodynamique ne semble pas être uniquement liée à cette dysfonction myocardique. En effet, Laurent et al. ont récemment décrit le profil hémodynamique du choc post-arrêt cardiaque [13]. Dans une étude incluant 148 patients consécutifs hospitalisés au décours d'un ACR ressuscité, 73 (49%) ont développé un état de choc précoce (dans un délai médian de huit 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 sévère de la FEVG angiographique, indépendamment de l'étiologie coronaire ou non de l'ACR. 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/m² (valeur médiane à la huitième heure) à 3,2 L/min/m² à

Tableau 1 Facteurs favorisant la dysfonction myocardique post-arrêt cardiaque.

Probables
Adrénaline
Durée du <i>low flow</i>
Durée totale de la réanimation
Potentiels
Cardiopathie sous-jacente
ACR d'origine ischémique
Nombre/Énergie des chocs électriques administrés

la vingt-quatrième heure, et jusqu'à 3,7 L/min/m² à la soixante-douzième heure. La persistance d'un index cardiaque effondré à la vingt-quatrième heure était associée à un décès précoce, le plus souvent dans un tableau de défaillance multiviscérale. Néanmoins, malgré l'évolution rapidement favorable de la fonction contractile chez les survivants, les catécholamines devaient souvent être maintenues jusqu'à la soixante-douzième 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 désormais bien documenté en post-arrêt cardiaque chez l'homme [19].

Facteurs associés à la survenue d'une dysfonction myocardique

L'identification précoce de facteurs prédictifs de la survenue d'une dysfonction myocardique post-arrêt cardiaque pourrait contribuer à une amélioration de la prise en charge thérapeutique. Même si les données disponibles sont encore insuffisantes, il apparaît probable que les caractéristiques de la réanimation ainsi que la durée de l'ischémie–reperfusion (et en particulier de la période de bas débit qui caractérise le *low flow*) sont les éléments les plus déterminants de la sévérité des troubles myocardiques secondairement observés (Tableau 1).

Rôle du terrain

À l'inverse des études expérimentales au cours desquelles les ACR sont induits sur des animaux préalablement sains, la description précise de l'évolution de la dysfonction myocardique en pratique clinique est limitée par la diversité des pathologies cardiaques préexistantes. Une étude échocardiographique récente réalisée à la sixième heure chez 58 patients réanimés d'un ACR a montré l'existence d'une association significative entre l'existence d'une dilatation ventriculaire gauche et la présence d'une cardiopathie ischémique sous-jacente, tandis que la FEVG était significativement diminuée parmi les patients aux antécédents d'infarctus du myocarde [15]. Ces données sont en faveur d'une augmentation du risque de dysfonction VG post-arrêt

cardiaque chez les patients préalablement porteurs d'une cardiopathie.

Étiologie de l'ACR

La survenue d'une sidération myocardique apparaît indépendante de l'étiologie de l'ACR [13,14,20]. Quel que soit le processus initial, il est probable que les lésions myocardiques occasionnées lors de la période d'arrêt circulatoire et de la reperfusion soient suffisantes pour affecter le myocarde dans son ensemble, les différentes étiologies partageant ainsi un mécanisme physiopathologique commun [21]. Il semble, néanmoins, exister une tendance à une augmentation de l'incidence de la sidération myocardique en cas d'origine cardiaque à l'ACR [13,20].

Effets de l'adrénaline

Même si l'adrénaline reste la drogue vasoactive de choix lors de la prise en charge de l'ACR [22], l'utilisation de fortes doses est significativement associée à la survenue d'une dysfonction myocardique [15,23]. Malgré ses effets bénéfiques immédiats sur la perfusion coronaire, l'adrénaline augmente la consommation myocardique en oxygène, et est à l'origine d'une majoration des lésions ischémiques [24]. Celles-ci favorisent les dysrythmies ventriculaires, expliquant en partie l'association entre les fortes doses d'adrénaline et le nombre de chocs électriques nécessaires à la cardioversion [23,25], eux-mêmes favorisant l'apparition d'une sidération myocardique [26]. Enfin, des travaux récents suggèrent que l'adrénaline pourrait stimuler l'apoptose des cardiomyocytes par l'activation de protéases appelées caspases [27,28]. En pratique clinique, l'analyse multivariée réalisée par Laurent et al. montre que la dose totale d'adrénaline administrée pendant la réanimation est le seul facteur indépendant prédictif de la survenue d'un choc post-arrêt cardiaque [13].

Rôle de la défibrillation

L'administration de chocs électriques peut incontestablement engendrer des lésions myocardiques directes, objectivables par une augmentation du taux sérique des troponines [29]. L'intensité de la dysfonction myocardique observée croît avec le nombre et l'énergie des tentatives de défibrillation [26,30]. Ces effets sont « dose-dépendants » et pourraient être liés, entre autres, à la production de radicaux libres oxygénés [31]. Les études animales et électrophysiologiques humaines plaident, cependant, pour une réduction des dommages myocardiques grâce aux chocs biphasiques désormais recommandés [32,33]. Cependant, les études cliniques sur l'arrêt cardiaque demeurent insuffisantes pour parvenir à des conclusions solides dans ce domaine. Ainsi, dans l'étude de Ruiz-Bailen et al. préalablement citée, les auteurs ne retrouvent pas de relation claire entre le risque de survenue d'un choc post-arrêt cardiaque et le niveau d'énergie électrique employée lors de la réanimation [14].

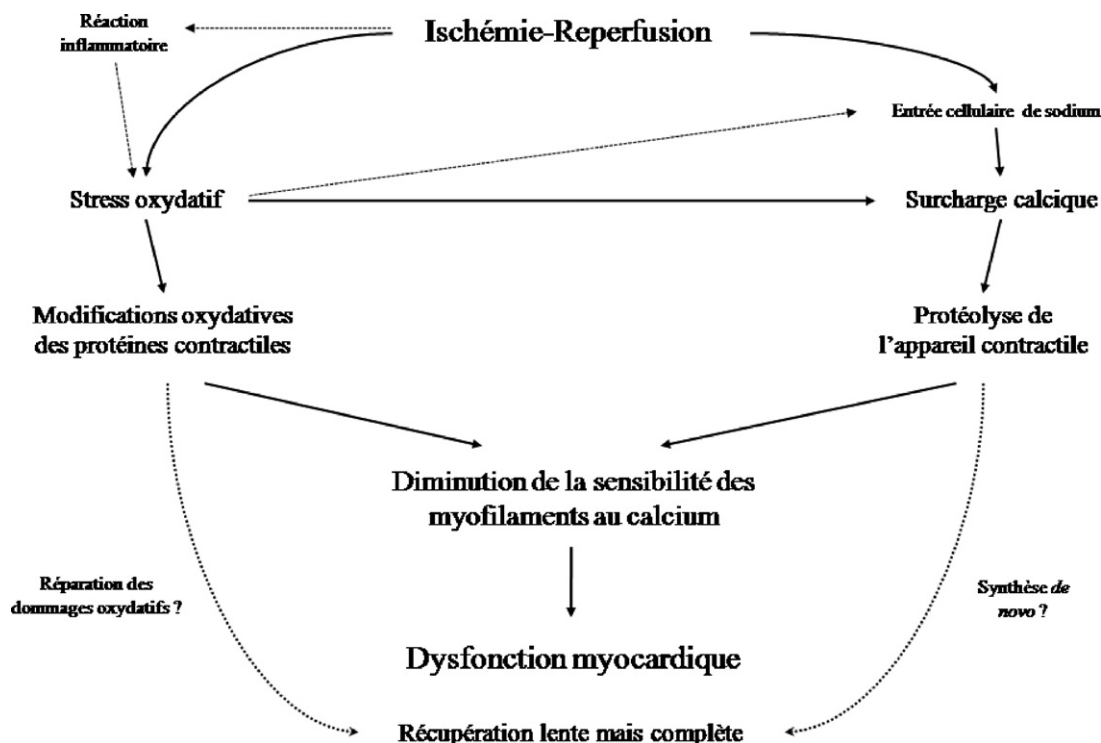


Figure 1 Mécanismes physiopathologiques.

Durée de l'arrêt circulatoire

Les données expérimentales montrent une association forte entre la durée totale de l'arrêt circulatoire d'une part, et l'intensité et la durée de la dysfonction myocardique d'autre part [4,7,23]. Chez l'homme, la durée de l'interruption circulatoire (*no flow*), et plus particulièrement la durée des manœuvres de réanimation nécessaire à la restauration d'une activité circulatoire efficace (*low flow*), semblent être les principaux facteurs influençant la survenue d'une sidération myocardique au décours [13].

Effets de l'hypothermie thérapeutique

L'induction d'une hypothermie thérapeutique modérée (entre 32 et 34°C) est désormais devenue un standard de prise en charge en matière de neuroprotection post-arrêt cardiaque. Cependant, cette hypothermie peut induire une diminution du volume d'éjection systolique d'environ 25% [34]. Même si cet effet hémodynamique est le plus souvent sans conséquence majeure, il doit être connu et intégré dans la stratégie thérapeutique. Chez un patient présentant une défaillance circulatoire sévère, le bénéfice de l'hypothermie doit être mis en balance avec ses effets secondaires potentiels.

Mécanismes physiopathologiques évoqués

En l'absence de décès intercurrent, la dysfonction myocardique du syndrome post-arrêt cardiaque est habituellement

un phénomène réversible, résultant de dommages cellulaires suffisants pour entraîner un dysfonctionnement temporaire de l'appareil contractile myocytaire [21]. La lésion finale, généralement responsable d'un trouble cinétique global, semble être une diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium [21,35]. Outre les lésions myofibrillaires engendrée par l'ischémie, puis par la réponse inflammatoire, l'hypothèse physiopathologique principale implique la production explosive de radicaux libres de l'oxygène, et la surcharge calcique myocytaire provoquées par les phénomènes d'ischémie–reperfusion [21,36] (Fig. 1).

Lésions myocardiques ischémiques

Lors de l'ischémie initiale, le métabolisme anaérobie engendre une déplétion rapide des stocks d'adénosine triphosphate (ATP), aboutissant à une diminution de l'activité de l'échangeur sodium–potassium (Na^+/K^+ ATPase) et à une entrée massive de sodium dans la cellule. L'œdème cellulaire qui en découle entraîne un œdème des myofibrilles, aboutissant à une altération des mouvements des têtes de myosine sur l'actine et une diminution de la force contractile.¹ Les rares données histologiques expérimentales rapportent l'absence de nécrose en cas de reperfusion précoce, tandis que des lésions de nécrose myofibrillaires

¹ Bragadeesh T, Jayaweera A, Pascotto M, Micari A, Le E, Kramer C, et al. Postischemic myocardial dysfunction (stunning) results from myofibrillar edema. *Heart*; 16: in press.

diffuses ou isolées limitées au sous-endocarde sont décrites en cas d'ischémie prolongée [4,7].

Syndrome inflammatoire systémique

Qu'il survienne dans un contexte d'ischémie ou d'anoxie initiale, l'arrêt circulatoire impose un métabolisme anaéro-bique à tous les organes. En cas de succès de la réanimation cardiopulmonaire, la reperfusion des tissus ischémiques, par le biais de la production d'espèces radicalaires toxiques de l'oxygène, induit paradoxalement des lésions tissulaires supplémentaires [36]. Ces phénomènes d'ischémie—reperfusion sont à l'origine d'une réponse inflammatoire systémique susceptible à son tour de majorer les lésions tissulaires. L'intensité de la réponse inflammatoire est directement liée à la nature de l'agression initiale, rendant compte des défaillances d'organes multiples conduisant à un décès précoce lors des arrêts circulatoires prolongés réanimés. Par ailleurs, en dehors des lésions myocardiques engendrées par la reperfusion, la production de certaines cytokines est responsable d'un effet dépresseur myocardique direct [37]. Enfin, il semble que la production de TNF-alpha induise des phénomènes apoptotiques par l'intermédiaire de l'activation de caspases, majorant ainsi l'atteinte myocardique.

Production de radicaux libres

La production d'espèces radicalaires de l'oxygène est initiée par les phénomènes d'ischémie—reperfusion, et entretenue par la réponse inflammatoire. Elle est à l'origine d'une dépression de la fonction myocardique à la fois *in vitro* et *in vivo* [38]. Bien que le mécanisme exact de cet effet dépresseur myocardique reste spéculatif, les hypothèses sont multiples. En effet, le stress oxydatif entraîne des lésions cellulaires directes par le biais d'une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale, d'une augmentation de la perméabilité membranaire par peroxydation lipidique, d'une altération des fonctions enzymatiques, et d'une atteinte directe de l'ADN. Au-delà de ces lésions, la fonction des myofilaments est directement altérée par une modification oxydative des protéines contractiles, responsable d'une diminution de la sensibilité au calcium. Enfin, les radicaux libres participent à l'accumulation délétère de Ca^{2+} intracellulaire [21].

La surcharge calcique

La production de radicaux libres contribue aux anomalies du transport du calcium. D'une part, au niveau du réticulum sarcoplasmique, la diminution oxydative de la *recapture* du calcium par la pompe Ca^{2+} contribue à la surcharge calcique intracellulaire. D'autre part, la diminution de l'activité de la Na^+/K^+ ATPase membranaire entraîne une entrée cellulaire de sodium. La conséquence est une activation inverse de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} , dont le rôle semble majeur dans la genèse de la surcharge calcique intracellulaire [39]. Quelle qu'en soit la physiopathologie exacte, l'augmentation massive de la concentration calcique intracellulaire est néfaste pour la fonction contractile myocytaire. Elle entraîne l'activation de nombreuses enzymes, parmi lesquelles des

protéases calcium-dépendantes dont l'action semble particulièrement importante. L'activation de ces protéases induit une protéolyse des éléments de l'appareil contractile, réduisant ainsi la réponse calcique des myofilaments [21].

Moyens d'évaluation

Cathétérisme artériel pulmonaire

Le cathétérisme cardiaque a longtemps représenté la seule possibilité d'apprécier la fonction cardiaque. Néanmoins, l'appréciation de la fonction ventriculaire gauche par l'index cardiaque est limitée du fait qu'elle dépend des conditions de charge, et notamment de l'état volémique du patient à un instant donné. Ainsi, les travaux de Laurent et al. ont montré que le choc post-arrêt cardiaque était très fréquemment associé à des pressions de remplissage normales ou basses, témoins de la composante inflammatoire de ce choc [13]. Par ailleurs, aucun indice permettant une évaluation fiable de la fonction ventriculaire droite n'est validé.

Échocardiographie

L'amélioration constante des techniques d'échocardiographie—Doppler, la mise à disposition d'appareils performants ainsi que la formation croissante des réanimateurs dans ce domaine en font désormais un examen de choix au lit du patient. Outre l'évaluation de la cardiopathie sous-jacente, ainsi que la recherche d'éventuelles complications de la réanimation cardiopulmonaire, l'échocardiographie permet l'obtention d'informations sur le statut hémodynamique. Si l'étude de la fonction systolique par la mesure de la FEVG n'est pas un reflet parfait de la contractilité myocardique, elle témoigne de la capacité du ventricule gauche à gérer les différentes conditions de charge tout en maintenant un débit cardiaque stable. À ce titre, la mesure de la FEVG véhicule une information qu'aucun clinicien ne saurait négliger. L'échocardiographie permet également d'objectiver l'évolution des diamètres cavitaires. En revanche, l'étude de la diastole par l'analyse du flux transmitral est limitée par le fait que de multiples facteurs peuvent influencer la dynamique du remplissage, indépendamment de la fonction diastolique [40,41]. Les avancées récentes de l'échocardiographie—Doppler, notamment, dans le domaine du Doppler tissulaire myocardique (DTI), permettent aujourd'hui une estimation fiable de la fonction diastolique. Initialement décrite en 1989 [42], l'échocardiographie—DTI est une technique qui mesure directement les vitesses myocardiques. La vitesse de déplacement protodiastolique de l'anneau mitral latéral (E_a) en mode pulsé est un bon indice de relaxation ventriculaire gauche [43]. Lorsque celle-ci est altérée, E_a est indépendante des conditions de charge [44]. En combinant le DTI à la mesure en Doppler pulsé du pic de l'onde E mitrale, correspondant au remplissage ventriculaire rapide, le rapport E/E_a est corrélé à la pression capillaire mesurée de façon invasive [45,46]. Par ailleurs, les besoins en remplissage des patients en ventilation contrôlée et en

rythme sinusal peuvent être appréciés par la mesure des variations respiratoires du flux aortique et des veines caves [47–49]. Enfin, l'échocardiographie est une excellente technique pour l'analyse du ventricule droit, tandis que le Doppler permet une mesure des pressions artérielles pulmonaires par l'enregistrement d'une insuffisance tricuspидienne et/ou pulmonaire. Les limites principales de cet outil d'investigation sont inhérentes à la disponibilité du matériel, de l'opérateur ou à la mauvaise fenêtre échocardiographique chez certains patients.

Marqueurs biologiques du stress myocardique

Le développement récent de marqueurs biologiques permet un dépistage et un suivi des atteintes myocardiques observées dans diverses situations cliniques. Le BNP, qui appartient à la famille des peptides natriurétiques, est sécrété par les ventricules en réponse à une augmentation du stress pariétal [50]. Le proBNP sécrété par les myocytes ventriculaires est clivé en BNP, forme active de cette molécule, et en NT-proBNP biologiquement inactif. Les dosages biologiques actuellement disponibles permettent de mesurer l'une ou l'autre de ces formes qui reflètent la quantité de BNP libéré.

C'est dans le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche décompensée que le BNP possède un intérêt bien établi, notamment en raison de son excellente valeur prédictive négative [51]. Ces résultats ont été confirmés pour le NT-proBNP [52]. Par ailleurs, la décroissance du taux de NT-proBNP des patients sous traitement est corrélée à l'amélioration du statut hémodynamique monitoré de façon invasive [53]. Ainsi, malgré l'absence d'étude disponible dans le cadre du syndrome post-arrêt cardiaque, il est possible que la mesure du BNP ou du NT-proBNP puisse être utilisée afin de déterminer l'existence d'une dysfonction myocardique. Cependant, il n'existe pas à ce jour d'étude clinique permettant de conforter cette hypothèse.

Traitements disponibles

Les traitements les plus couramment employés sont les traitements habituels de l'insuffisance cardiaque aiguë. Particularité de cette situation, il faut veiller à corriger les anomalies métaboliques qui sont fréquemment observés au décours d'une réanimation prolongée (désordres acido-basiques, troubles hydroélectrolytiques).

Béta-agonistes

L'effet favorable de la dobutamine sur la dysfonction myocardique post-arrêt cardiaque a été confirmé par les modèles expérimentaux, objectivant une amélioration des fonctions systoliques et diastoliques croissante dès les plus faibles doses par rapport au groupe contrôle [8,11]. Cependant, la restauration de la fonction ventriculaire s'accompagne d'une tachycardie dose-dépendante, susceptible d'entraîner une augmentation de la consommation myocardique en oxygène. Dans une étude récente, Vasquez et al. proposent la dose de 5 µg/kg par minute comme étant

le meilleur compromis entre l'amélioration de la fonction myocardique et l'apparition d'une augmentation critique de la consommation en oxygène [11].

L'utilisation de l'adrénaline dans les formes les plus sévères de choc post-arrêt cardiaque est souvent nécessaire, en particulier lorsque s'associe à la dysfonction systolique ventriculaire une vasoplégie marquée. Cependant, outre ses effets secondaires habituels, l'adrénaline expose à une augmentation de la consommation myocardique en oxygène, ainsi qu'à une activation de mécanismes potentiellement délétères (voie des caspases, par exemple). Dans cette situation, il est capital de rappeler que la correction du déficit volémique doit chaque fois que possible précéder l'utilisation des vasoconstricteurs.

Assistance circulatoire mécanique

Largement utilisée lors du choc cardiogénique d'origine ischémique, la contrepulsion intra-aortique (CPIA) diminue le travail cardiaque en réduisant la postcharge ventriculaire gauche et en améliorant la perfusion tissulaire diastolique. Dénuee d'effet chronotrope intrinsèque, elle augmente l'apport myocardique en oxygène via l'amélioration de la perfusion coronaire [54]. Au cours du choc post-arrêt cardiaque, son intérêt n'est pas clairement démontré. Un travail expérimental comparant la CPIA à l'administration de dobutamine a ainsi montré la supériorité de la dobutamine dans ce contexte [55]. Les auteurs suggèrent un intérêt éventuel de la CPIA lors de la prise en charge d'un ACR d'origine coronaire.

L'utilisation d'une assistance circulatoire par oxygénateur extracorporel à membrane (ECMO) en réanimation au décours d'un ACR semble donner des résultats prometteurs sur la mortalité [56]. 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. Le développement de nouvelles techniques d'assistance circulatoire moins invasives, telles que le système miniaturisé Impella®, utilisant une pompe d'assistance ventriculaire gauche introduite par voie fémorale, méritent d'être évaluées dans ce contexte.

Perspectives thérapeutiques

De nouvelles thérapeutiques pourraient avoir un intérêt dans la prise en charge de cette dysfonction myocardique post-arrêt cardiaque. Néanmoins, cet intérêt théorique nécessite d'être confirmé par des études cliniques dans cette indication.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase

Comme la dobutamine, les inhibiteurs de la phosphodiesterase (IPDE) sont des agents inotropes de classe I, aboutissant à une amélioration de la force contractile via l'augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc. Les IPDE associent des propriétés inotropes positives et une action vasodilatatrice directe, sans augmentation significative de la fréquence cardiaque ou de la

consommation d'oxygène par le myocarde. Lors d'une étude expérimentale au cours du syndrome post-arrêt cardiaque, les IPDE améliorent significativement la fonction myocardique par rapport au groupe contrôle, sans effet délétère sur la consommation myocardique en oxygène [57]. Il n'existe pas de données cliniques d'envergure suffisante pour recommander leur emploi dans cette situation.

Levosimendan

Le levosimendan est un nouvel agent inotrope de la classe III, renforçant la sensibilité des myofilaments au calcium, et améliorant ainsi la fonction cardiaque sans augmenter la consommation énergétique myocardique. Ses effets semblent au moins équivalents à ceux de la dobutamine dans le traitement de la dysfonction myocardique du syndrome post-arrêt cardiaque [58]. De plus, le levosimendan pourrait exercer un effet cardioprotecteur via l'activation des canaux K_{ATP} [59]. Cet effet bénéfique supplémentaire demeure cependant théorique et n'a pas fait l'objet à ce jour d'une évaluation clinique particulière.

Cardioprotection pharmacologique

Expérimentalement, l'exposition myocytaire à de brèves périodes d'ischémie—reperfusion précédant un ACR réanimé permet de diminuer l'intensité de la dysfonction myocardique au décours, et d'améliorer la survie. Ce préconditionnement ischémique semble faire intervenir l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants (K_{ATP}) membranaires. L'ouverture pharmacologique de ces canaux par des activateurs des canaux K_{ATP} administrés pendant les manœuvres de réanimation pourrait permettre de reproduire les effets protecteurs myocardiques du préconditionnement ischémique [60], ouvrant ainsi la voie à de nouvelles thérapeutiques. Récemment, il a été établi que les bénéfices de l'activation des récepteurs δ -opioïdes par des produits morphiniques administrés lors de la ressuscitation étaient probablement liés à l'ouverture des canaux K_{ATP} [61,62].

Conclusion

La sidération myocardique observable au cours du syndrome post-arrêt cardiaque est fréquente. Précoce et intense, elle touche de façon transitoire les fonctions systoliques et diastoliques, qui peuvent récupérer totalement en 48 à 72 heures. Elle semble être la conséquence des phénomènes d'ischémie—reperfusion qui s'accompagne de plus d'une réaction inflammatoire intense à l'origine d'une forte vasoplégie. Les mécanismes physiopathologiques conduisant à cette dysfonction myocardique sont complexes et multiples, aboutissant à une moindre sensibilité des myofilaments au calcium. Cette dysfonction ventriculaire peut être partiellement corrigée par l'emploi précoce d'un agent inotrope, traduisant l'existence d'une réserve contractile. L'apport de l'échocardiographie pour la compréhension et le traitement des différentes composantes de l'état de choc du syndrome post-arrêt cardiaque pourrait aboutir à une amélioration du pronostic.

Références

- [1] Safar P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Crit Care Med* 1988;16: 923–41.
- [2] Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988;16:942–6.
- [3] Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaut JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2004;10:208–12.
- [4] Cerchiari EL, Safar P, Klein E, Cantadore R, Pinsky M. Cardiovascular function and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The cardiovascular postresuscitation syndrome. *Resuscitation* 1993;25:9–33.
- [5] Tang W, Weil MH, Sun S, Gazmuri RJ, Bisera J. Progressive myocardial dysfunction after cardiac resuscitation. *Crit Care Med* 1993;21:1046–50.
- [6] 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.
- [7] 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;28:232–40.
- [8] Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Rhee KH, Sanders AB, Otto CW, et al. Postresuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction. Treatment with dobutamine. *Circulation* 1997;95:2610–3.
- [9] Gazmuri RJ, Berkowitz M, Cajigas H. Myocardial effects of ventricular fibrillation in the isolated rat heart. *Crit Care Med* 1999;27:1542–50.
- [10] Meyer RJ, Kern KB, Berg RA, Hilwig RW, Ewy GA. Postresuscitation right ventricular dysfunction: delineation and treatment with dobutamine. *Resuscitation* 2002;55:187–91.
- [11] Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA. Optimal dosing of dobutamine for treating postresuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 2004;61: 199–207.
- [12] Deantonio HJ, Kaul S, Lerman BB. Reversible myocardial depression in survivors of cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:982–5.
- [13] Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2110–6.
- [14] Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Diaz-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, Gomez-Jimenez FJ, et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005;66:175–81.
- [15] Chang WT, Ma MH, Chien KL, Huang CH, Tsai MS, Shih FY, et al. Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive Care Med* 2007;33:88–95.
- [16] Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;56:978–85.
- [17] Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146–9.
- [18] Weiner JM, Astein CS, Arthur JH, Pirzada FA, Hood Jr WB. Persistence of myocardial injury following brief periods of coronary occlusion. *Cardiovasc Res* 1976;10:678–86.
- [19] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 2002;106:562–8.

- [20] Kamohara T, Weil MH, Tang W, Sun S, Yamaguchi H, Klouche K, et al. A comparison of myocardial function after primary cardiac and primary asphyxial cardiac arrest. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1221–4.
- [21] Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 1999;79:609–34.
- [22] Proceedings of the 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2005;67:157–341.
- [23] Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1995;92:3089–93.
- [24] Ditchey RV, Lindenfeld J. Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation* 1988;78:382–9.
- [25] Niemann JT, Haynes KS, Garner D, Rennie 3rd CJ, Jagels G, Stormo O. Postcountershock pulseless rhythms: response to CPR, artificial cardiac pacing, and adrenergic agonists. *Ann Emerg Med* 1986;15:112–20.
- [26] Xie J, Weil MH, Sun S, Tang W, Sato Y, Jin X, et al. High-energy defibrillation increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1997;96:683–8.
- [27] Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998;98:1329–34.
- [28] Fu YC, Chi CS, Yin SC, Hwang B, Chiu YT, Hsu SL. Norepinephrine induces apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes through a reactive oxygen species-TNF alpha-caspase signaling pathway. *Cardiovasc Res* 2004;62:558–67.
- [29] Runsio M, Kallner A, Kallner G, Rosenqvist M, Bergfeldt L. Myocardial injury after electrical therapy for cardiac arrhythmias assessed by troponin-T release. *Am J Cardiol* 1997;79:1241–5.
- [30] Yamaguchi H, Weil M, Tang W, Kamohara T, Jin X, Bisera J. Myocardial dysfunction after electrical defibrillation. *Resuscitation* 2002;54:289–96.
- [31] Caterine MR, Spencer KT, Pagan-Carlo LA, Smith RS, Buettner GR, Kerber RE. Direct current shocks to the heart generate free radicals: an electron paramagnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1598–609.
- [32] Tang W, Weil MH, Sun S, Jorgenson D, Morgan C, Klouche K, et al. The effects of biphasic waveform design on postresuscitation myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1228–35.
- [33] Leng CT, Paradis NA, Calkins H, Berger RD, Lardo AC, Rent KC, et al. Resuscitation after prolonged ventricular fibrillation with use of monophasic and biphasic waveform pulses for external defibrillation. *Circulation* 2000;101:2968–74.
- [34] Frank SM, Satitpunwaycha P, Bruce SR, Herscovitch P, Goldstein DS. Increased myocardial perfusion and sympathoadrenal activation during mild core hypothermia in awake humans. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:503–8.
- [35] Zaugg CE, Ziegler A, Lee RJ, Barbosa V, Buser PT. Postresuscitation stunning: postfibrillatory myocardial dysfunction caused by reduced myofilament Ca^{2+} responsiveness after ventricular fibrillation-induced myocyte Ca^{2+} overload. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1017–24.
- [36] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121–35.
- [37] Niemann JT, Garner D, Lewis RJ. Tumor necrosis factor-alpha is associated with early postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2004;32:1753–8.
- [38] Bolli R. Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation* 1990;82:723–38.
- [39] Wei GZ, Zhou JJ, Wang B, Wu F, Bi H, Wang YM, et al. Diastolic Ca^{2+} overload caused by Na^+/Ca^{2+} exchanger during the first minutes of reperfusion results in continued myocardial stunning. *Eur J Pharmacol* 2007;572:1–11.
- [40] Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician’s Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8–18.
- [41] Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865–75.
- [42] Isaaq K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Perrot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66–75.
- [43] Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997;79:921–8.
- [44] Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:278–85.
- [45] Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–33.
- [46] Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788–94.
- [47] Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004;30:1834–7.
- [48] Slama M, Masson H, Teboul JL, Arnout ML, Susic D, Frohlich E, et al. Respiratory variations of aortic VTI: a new index of hypovolemia and fluid responsiveness. *Am J Physiol* 2002;283:H1729–33.
- [49] Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004;30:1734–9.
- [50] Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321–8.
- [51] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–7.
- [52] Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004;6:301–8.
- [53] Knebel F, Schimke I, Pliet K, Schattke S, Martin S, Borges AC, et al. NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation. *J Card Fail* 2005;11(5 Suppl):S38–41.
- [54] Talpins NL, Kripke DC, Goetz RH. Counterpulsation and intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *Circulatory dynamics*. *Arch Surg* 1968;97:991–9.
- [55] Tennyson H, Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Ewy GA. Treatment of post resuscitation myocardial dysfunction: aortic counterpulsation versus dobutamine. *Resuscitation* 2002;54:69–75.
- [56] Megarbane B, Leprince P, Deye N, Resiere D, Guerrier G, Rettab S, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2007;33:758–64.
- [57] Niemann JT, Garner D, Khaleeli E, Lewis RJ. Milrinone facilitates resuscitation from cardiac arrest and attenuates postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 2003;108:3031–5.

- [58] Huang L, Weil MH, Tang W, Sun S, Wang J. Comparison between dobutamine and levosimendan for management of postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2005;33:487–91.
- [59] Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K⁺ channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:375–83.
- [60] Tang W, Weil MH, Sun S, Pernat A, Mason E. K(ATP) channel activation reduces the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H1609–15.
- [61] Sun S, Weil MH, Tang W, Kamohara T, Klouche K. Delta-opioid receptor agonist reduces severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H969–74.
- [62] Fang X, Tang W, Sun S, Huang L, Huang Z, Weil MH. Mechanism by which activation of delta-opioid receptor reduces the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2006;34:2607–12.