



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Intérêt potentiel de l'érythropoïétine en post-arrêt cardiaque : présentation du protocole d'étude Epo-ACR 02

Potential benefit of erythropoietin in post-cardiac arrest patients: Overview of the Epo-ACR 02 trial

A. Cariou^{a,*}, P. Carli^b, O. Hermine^c

^a Inserm U970, service de réanimation médicale, hôpital Cochin–Saint-Vincent-de-Paul, La-Roche-Guyon, université Paris-Descartes, AP–HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

^b Samu 75, hôpital Necker–Enfants Malades, université Paris-Descartes, AP–HP, France

^c CNRS UMR 8147, hématologie, hôpital Necker–Enfants Malades, université Paris-Descartes, AP–HP, 161, rue de Sèvres, 75015 France

Reçu le 9 janvier 2010 ; accepté le 14 janvier 2010

Disponible sur Internet le 4 février 2010

MOTS CLÉS

Arrêt cardiaque ;
Érythropoïétine ;
Neuroprotection

Résumé Actuellement et en dépit de nombreuses tentatives, aucun traitement médicamenteux administré à la phase aiguë de la réanimation n'a fait la preuve de sa capacité à diminuer les conséquences de l'anoxo-ischémie cérébrale globale induite par l'arrêt cardiorespiratoire. L'hypothermie modérée, induite et entretenue pendant 12 à 24 heures à la phase précoce de la prise en charge, constitue le seul traitement capable d'améliorer le pronostic de ces patients. Outre ses effets hématopoïétiques connus de longue date, il existe des arguments expérimentaux solides en faveur d'une activité neuroprotectrice de l'érythropoïétine (Epo) et de ses analogues. Une étude pilote récente a montré des résultats encourageants concernant les effets bénéfiques potentiels d'un traitement par forte dose d'époétine (analogue de l'érythropoïétine) après arrêt cardiaque extrahospitalier, ce qui suggère qu'un traitement précoce pourrait améliorer l'évolution neurologique de ces patients, par comparaison avec une prise en charge habituelle. Cette hypothèse doit désormais être évaluée dans un essai multicentrique, randomisé et contrôlé, dont le critère de jugement principal sera le nombre de patients atteignant un niveau 1 sur l'échelle Pittsburgh CPC dans chaque groupe à distance de l'arrêt cardiaque. Dans le groupe interventionnel, les patients recevront (outre la prise en charge habituelle) une administration intraveineuse (le plus tôt possible) d'une première dose d'Epo (40 000 UI), suivie de quatre injections supplémentaires (même dose) au cours des 48 heures suivantes. Cet essai thérapeutique a reçu le soutien du programme hospitalier de recherche clinique et a débuté en

* Auteur correspondant.

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

KEYWORDS

Cardiac arrest;
Erythropoietin;
Neuroprotection

novembre 2009 dans une dizaine de centres français, associant dans un même effort des centres Samu–Smur et des services de réanimation. La fin des inclusions est prévue pour le milieu de l'année 2012.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Currently, apart from mild, induced hypothermia, no other treatment has shown any ability to decrease the consequences of cerebral anoxia-ischemia due to cardiac arrest. The main role of erythropoietin (Epo) is to support erythropoiesis, but numerous preliminary data also suggested a neuroprotective effect of Epo and its analogues in various experimental models, particularly after neuron damages related to ischemia-reperfusion stress. A recent pilot study showed encouraging results regarding the potentially beneficial effects of high dose epoetine alpha (an analogue of erythropoietin) when administered early after cardiac arrest. In this open label and non-randomized trial, a high proportion of patients survived without significant cerebral disability and without experiencing severe adverse events. To confirm this finding, we designed a randomized, multicentre, simple blind trial in which all participating patients will receive usual treatments and 50% of them will also receive a high dose of epoetine alpha (an analogue of erythropoietin) in an "add on" fashion. In the interventional group, patients will receive as soon as possible after return of spontaneous circulation a first intravenous dose of Epo (40 000 UI), followed by four supplementary injections (same dose) during the following 48 h. The main end point will be the proportion of patients in each arm who will reach, at day 60, the best level of recovery using the five-level Pittsburgh CPC scale. This clinical trial is funded by the French Ministry of Health and started in November 2009 in 10 centers that associate pre-hospital and ICU teams. Completion of enrolments is planned for the middle of 2012.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Position du problème

Malgré les nombreux progrès et la standardisation des manœuvres de réanimation publiées sous la forme de recommandations [1], l'arrêt cardiorespiratoire extrahospitalier (ACEH) demeure un problème majeur de santé publique, tant par sa fréquence que par son pronostic péjoratif. Chaque année, en France, environ 10 000 personnes sont ainsi prises en charge pour une mort subite survenue en dehors de l'hôpital. On estime généralement que le nombre total réel de morts subites serait en réalité deux à trois fois plus élevé. Globalement, moins de 10% des patients dont l'arrêt cardiaque a été réanimé survivront et sortiront de l'hôpital avec peu ou pas de séquelles neurologiques [2]. En effet, chez les patients qui survivent à la phase initiale de leur prise en charge préhospitalière, les problèmes rencontrés sont globalement de deux types.

Dans les heures, puis les jours qui suivent l'arrêt cardiorespiratoire initial, la plupart des patients vont présenter un syndrome de reperfusion (ou *post-resuscitation disease*) initialement décrite par Negovsky [3]. Ce syndrome apparaît généralement entre la quatrième et la 24^e heure sous la forme d'un tableau stéréotypé dont la forme extrême comporte un état de choc, une fièvre élevée, une hypoperfusion tissulaire, l'ensemble aboutissant en l'absence de traitement rapide et adapté à une défaillance multiviscérale. Si une translocation bactérienne à partir du tube digestif a été évoquée et pourrait dans certains cas rendre compte de tels tableaux, le relargage systémique de nombreux médiateurs de l'inflammation (radicaux libres, leucotriènes et thromboxane, cytokines) est désormais

clairement établi [4] et fait de l'arrêt cardiaque récupéré l'un des meilleurs modèles d'ischémie–reperfusion. Le défaut de perfusion cérébrale engendré par ces perturbations hémodynamiques pourrait aggraver le pronostic neurologique de ces patients, comme cela a été évoqué expérimentalement [2].

Au-delà de cette phase précoce, le pronostic ultérieur devient essentiellement d'ordre neurologique. En effet, deux tiers de ces patients évoluent secondairement vers un état végétatif persistant postanoxique. Cette évolution dépend en 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. Cependant, le dogme selon lequel les dégâts cérébraux sont irréversibles après quelques minutes d'arrêt cardiaque non réanimé a été largement remis en question depuis les années 1980 par les données expérimentales : sur un modèle félin, Hossmann rapporte que la majorité des neurones restent viables après 60 minutes d'ischémie globale cérébrale réalisée en normothermie et que les lésions cellulaires et tissulaires peuvent réapparaître secondairement lors de la reperfusion [5].

Possibilités thérapeutiques actuelles

Actuellement et en dépit de nombreuses tentatives, aucun traitement médicamenteux administré à la phase aiguë de la réanimation n'a fait la preuve de sa capacité à diminuer les conséquences de l'ischémie cérébrale globale induite par l'arrêt cardiorespiratoire. L'hypothermie modérée, induite

et entretenue pendant 12 à 24 heures à la phase précoce de la prise en charge, constitue le seul traitement capable d'améliorer le pronostic de ces patients. Expérimentalement, l'induction d'une hypothermie centrale modérée (32–34 °C) permet une protection neuronale et diminue les lésions cérébrales observées au décours d'une anoxo-ischémie. La diminution du métabolisme cellulaire permet, outre une réduction des besoins en oxygène, l'inhibition du relargage de médiateurs neurotoxiques, dont le glutamate et l'interleukine 1-béata. Les études cliniques préliminaires étaient en faveur d'une amélioration substantielle du pronostic neurologique lorsqu'une hypothermie modérée était induite chez des patients présentant un coma d'origine traumatique [6], ou au décours d'un arrêt cardiaque récupéré [7]. Deux études cliniques (dont une étude multicentrique) de plus grande envergure ont ensuite confirmé cette hypothèse sur des collectifs de malades plus importants [8,9]. L'hypothermie modérée permet ainsi d'obtenir un taux de survie sans séquelle majeure de l'ordre de 40 à 50% chez des patients rapidement réanimés après un arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire. Dans ce groupe de patients particulièrement sélectionnés, le taux de mortalité reste donc particulièrement élevé, essentiellement en raison de l'absence de récupération neurologique en rapport avec les dégâts cérébraux causés par l'ischémie initiale. Actuellement, les recommandations de prise en charge de l'arrêt cardiaque extrahospitalier chez l'adulte comportent l'emploi d'une hypothermie (entre 32 et 34 °C), particulièrement lorsqu'il est lié à une arythmie ventriculaire [1]. De plus, pour la plupart des experts, la réalisation d'une hypothermie thérapeutique peut être discutée pour toutes les victimes d'ACEH, quels que soient le lieu de survenue ou le rythme cardiaque initial [10]. En revanche, malgré de nombreuses tentatives, aucun traitement médicamenteux neuroprotecteur n'a jusqu'à présent fait la preuve de son efficacité clinique au cours de la prise en charge [11].

Système nerveux central et érythropoïétine

L'érythropoïétine (Epo) a longtemps été uniquement considérée sous l'angle exclusif de ses effets hématopoïétiques. Les différents rôles physiologiques extrahématopoïétiques de cette molécule n'ont été que très récemment démontrés, essentiellement *in vitro* et dans des modèles expérimentaux. L'expression du récepteur de l'érythropoïétine (EpoR) a été rapportée dans d'autres types cellulaires que le système hématopoïétique, en particulier dans le système nerveux central où il pourrait jouer un rôle physiologique important. Bien que le couple Epo–EpoR ait longtemps semblé accessoire dans ces différents systèmes, un intérêt croissant lui est actuellement accordé pour définir précisément son spectre d'activité. Il a ainsi été possible d'évaluer les différents rôles de l'Epo dans une grande variété de types cellulaires (endothéliales, mésangiales, myocardiques, musculaires, etc.) et, en particulier, sur les cellules du système nerveux central [12,13].

Expression et activité dans le système nerveux central

La coexistence d'une production locale d'Epo et la présence de récepteurs fonctionnels sur certains types cellulaires du

système nerveux central sont à l'origine des travaux réalisés pour clarifier les effets neurologiques de cette molécule, au cours de la vie fœtale puis durant la vie adulte. Les cellules du système nerveux central peuvent, en effet, produire de l'Epo et cette expression apparaît largement influencée par les conditions locales d'hypoxie. Il est vraisemblable qu'il existe un système *oxygen sensing* sur les cellules d'origine neurale, responsable du contrôle de la production cérébrale d'Epo, comme le suggère la mise en jeu du facteur transcriptionnel HIF-1 lors du stress hypoxique conduisant à la production d'Epo par ces cellules [14,15]. Ainsi, au niveau rétinien (système nerveux différencié), la mise en jeu de la voie HIF-1 a été confirmée [16]. L'hypoxie n'est cependant pas le seul facteur capable de stimuler la production d'Epo au niveau du système nerveux central; d'autres stimuli existent, telles l'hypoglycémie, l'anémie, l'augmentation du calcium intracellulaire, ou encore de nombreuses cytokines. À l'âge adulte, cette production en Epo apparaît essentiellement hypoxie-dépendante. Ce mode de production suggère un effet neuroprotecteur susceptible de se manifester après un dommage cérébral.

Parallèlement à la démonstration d'une production locale en Epo, la première démonstration de la présence d'EpoR dans des cellules d'origine neurale a été faite par Masuda et al. qui ont également montré qu'il existait une production astrocytaire en Epo très dépendante de l'hypoxie [17]. Depuis ces premiers travaux, des récepteurs fonctionnels à l'Epo ont également été mis en évidence à différents niveaux du cortex dans plusieurs espèces animales, essentiellement chez le rat et le singe, mais également chez l'homme. Ainsi, l'hypoxie augmente *in vitro* l'expression de EpoR sur cultures cellulaires de lignées neuronales mais il est nécessaire d'ajouter de l'Epo dans le milieu de culture pour obtenir une croissance cellulaire normale, la production endogène étant sans doute insuffisante.

Érythropoïétine et développement neurologique

L'expression d'Epo et EpoR au sein du système nerveux central se modifie quantitativement au cours du développement fœtal et embryonnaire, suggérant un rôle neurotrophique. Une expression équivalente à celle existante au niveau de la moelle osseuse a pu être relevée dans le cerveau d'embryons de souris. Cette expression locale diminue ensuite considérablement, en particulier après la naissance puis au cours de la vie adulte. La distribution et la répartition en Epo et en EpoR se modifient également au cours du développement neurologique, tout particulièrement au cours de la vie fœtale. L'expression cérébrale d'Epo et EpoR a été montrée dès la cinquième semaine de vie gestationnelle, dans les cellules neuroépithéliales de la zone bordante périventriculaire, qui constitue la zone germinale des cellules neuronales. Il est, par ailleurs, démontré que le gène codant pour l'Epo est présent dans le tissu cérébral embryonnaire humain. Chez l'homme, au cours de la différenciation cellulaire qui accompagne la maturation neurologique, l'EpoR est principalement localisable dans les astrocytes tandis que l'Epo est essentiellement retrouvé au niveau des neurones. Ces données, qui apparaissent contradictoires avec les données animales, ont cependant

été confirmées : on retrouve Epo et EpoR dans les deux types cellulaires à l'âge adulte chez l'homme, en quantité cependant 30 fois plus faibles que celles mesurées au niveau de la moelle osseuse. Cette persistance de la production cérébrale en Epo renforce fortement l'hypothèse d'un rôle fonctionnel pour cette molécule dans le développement neuronal et l'homéostasie du système nerveux central. Ainsi, chez la souris « *knock-out* » pour Epo et EpoR, la mort survient à l'âge embryonnaire (vers le 13^e jour) non seulement par défaut d'érythropoïèse mais également du fait de multiples anomalies du développement impliquant des anomalies de maturation du système nerveux central. Toutes ces anomalies peuvent être corrigées et la survie gestationnelle obtenue chez ces mêmes souris après expression du transgène EpoR. Plus récemment, il a été montré que l'absence de récepteur à l'Epo chez des souris transgéniques conduit à des anomalies embryonnaires majeures qui comportent une apoptose cérébrale très importante [18–20].

Au total, le récepteur à l'Epo est présent à la surface des cellules cérébrales humaines et l'Epo apparaît nécessaire au développement normal du cerveau. Soupçonnés sur la coexistence d'une production astrocytaire et sur l'existence de récepteurs fonctionnels sur les neurones adjacents, les effets neurologiques autocrines et paracrines de l'Epo produite au niveau cérébral apparaissent indépendants de la production systémique endocrine. De façon intéressante, l'Epo produite au niveau du cerveau est différente de celle produite au niveau périphérique. En particulier, elle est dépourvue d'acide sialique, ce qui augmente son affinité pour son récepteur.

Présence d'érythropoïétine dans le liquide céphalorachidien

On trouve de l'Epo en quantités décroissantes en fonction de l'âge gestationnel dans le LCR de nouveau-nés prématurés et nés à terme. Cependant, les travaux les plus anciens réalisés chez des nouveau-nés suggéraient que l'Epo ne passe pas la barrière hématoencéphalique (BHE), comme le laissait penser sa taille et sa structure glycoprotéique. Lors d'une agression cérébrale (hypoxie, hémorragie, méningite), des données contradictoires ont été montrées en termes d'augmentation des taux d'Epo dans le LCR. Ces données sur « l'imperméabilité » de la BHE à l'Epo ont été par la suite remises en cause par des travaux qui ont montré qu'il existait, en fait, un passage de l'Epo au travers de la BHE par un mécanisme de transport actif faisant intervenir des récepteurs endothéliaux et une translocation. Ce transport actif ferait intervenir les récepteurs à l'Epo identifiés à la surface des capillaires constitutifs de la BHE [21].

Rôle neuroprotecteur de l'Epo

Outre ses effets bénéfiques sur les fonctions cognitives en complément de la correction de l'anémie, l'Epo pourrait avoir des effets neurotrophiques et neuroprotecteurs intrinsèques (Tableau 1). Les arguments qui sous-tendent cette hypothèse sont multiples :

- l'Epo et l'EpoR sont exprimés dans le système nerveux central au cours du développement fœtal et embryonnaire et leur présence est requise pour un développement complet et normal ;
- l'Epo et l'EpoR sont exprimés dans des zones cérébrales particulièrement sensibles à l'ischémie (cortex et hippocampe) ;
- l'expression locale cérébrale d'Epo et EpoR est largement influencée par l'hypoxie.

Ces dernières années, de nombreuses études ont confirmé l'existence d'un rôle neuroprotecteur de l'Epo. Il a ainsi été montré que l'Epo exerçait, in vitro, un effet protecteur dose-dépendant sur des cultures cellulaires exposées à la toxicité du glutamate. Chez l'animal, ces effets neuroprotecteurs de l'Epo ont été initialement montrés sur des modèles faisant appel à une injection locale intraventriculaire. Cependant, administrée par voie systémique (intrapéritonéale), l'Epo traverse la BHE afin d'exercer ses effets neuroprotecteurs. Chez le rat, l'administration d'Epo diminue très significativement la taille de l'infarctus cérébral provoqué par une occlusion vasculaire artérielle. Cette diminution de volume infarcté s'accompagne d'une réduction de l'apoptose neuronale induite par l'ischémie cérébrale. Chez le lapin, des effets neuroprotecteurs équivalents ont également été obtenus sur des modèles de lésion médullaire et chez le rongeur, ainsi que sur un modèle d'ischémie-reperfusion rétinienne. Il est important de noter que, dans les modèles d'ischémie cérébrale réalisés chez le rat, l'effet neuroprotecteur est observé et reste très significatif lorsque l'Epo est administrée jusqu'à la sixième heure après la création du dommage cérébral. Ainsi, dans le contexte de l'ischémie cérébrale focale ou globale, de nombreuses données expérimentales convergent en faveur d'un rôle neuroprotecteur de l'érythropoïétine. Dans le cadre de l'hémorragie méningée, des effets bénéfiques ont été rapportés sur des modèles animaux. Ces effets bénéfiques se traduisent par une diminution des complications ischémiques engendrées par la vasoconstriction artérielle fréquemment observée dans cette situation. Enfin, des données préliminaires obtenues sur modèle animal suggèrent également un rôle protecteur de l'Epo au cours des affections inflammatoires du système nerveux central (Tableau 1).

Il faut noter que les mécanismes de protection cellulaire semblent essentiellement en rapport avec des effets antiapoptotiques, faisant intervenir les voies de signalisation cellulaire Jak2 et PI3-K/Akt et, bien que controversé, un récepteur différent de celui utilisé au cours de l'érythropoïèse, composé d'un récepteur hétérodimérique (REPO–RIL-3). De plus, les effets délétères de l'hypoxie sur culture cellulaire neuronale intéresseraient également la voie de iNOS et la neuroprotection médiée par l'administration d'Epo pourrait impliquer la mise en jeu d'Akt1 ainsi que la mise en œuvre d'effets antiapoptotiques liés à l'inhibition des caspases 1, 3 et 8. Outre ces effets antiapoptotiques, il a également été montré que l'Epo jouait un rôle dans le développement des progéniteurs neuronaux [27–29].

Au total, la découverte des effets extrahématopoïétiques de l'Epo est encore très récente mais a déjà suscité

Tableau 1 Effets neuroprotecteurs expérimentaux de l'Epo [16,22–26].

Modèles expérimentaux		Effet de l'Epo
Conditions expérimentales	Animaux	
<i>Neurones</i>		
Ischémie cérébrale	Rat, souris, gerbille	Tolérance à l'ischémie et survie neuronale augmentées, amélioration des capacités d'apprentissage
Ischémie rétinienne	Rat, souris	Diminution de l'apoptose
Lésions médullaires	Rat	Diminution inflammation et apoptose, amélioration fonctionnelle
Hémorragie sous-arachnoïdienne	Lapin	Fonction neuronale et débit sanguin améliorés
Nerf périphérique	Rat	Apoptose diminuée, processus de réparation facilités
Stress oxydatif	Rat	Effets favorables sur la fragmentation d'ADN, l'apoptose, la production de radicaux libres et l'activité des caspases
Toxicité du glutamate	Rat	Diminution de la libération de glutamate, amélioration de la survie neuronale
Développement et maturation	Souris	Diminution de l'apoptose, augmentation du nombre des cellules souches progénitrices neuronales
<i>Microglie</i>		
Inflammation cérébrale	Rat	Diminution de l'inflammation et de la libération de cytokines
<i>Cellules vasculaires</i>		
Stress oxydatif	Rat	Effets favorables sur le fragmentation d'ADN, l'apoptose, la production de radicaux libres et l'activité des caspases. Augmentation de la survie des cellules endothéliales.

des efforts de recherche considérables dans le but d'en dégager des perspectives thérapeutiques. Les domaines d'application sont multiples et concernent, au premier plan, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, les hémorragies méningées, le traumatisme médullaire et l'anoxie cérébrale. Au-delà des résultats prometteurs obtenus chez l'animal, l'heure de l'expérimentation clinique a désormais sonné et de nombreux travaux sont actuellement en cours dans le domaine de la neuroprotection.

Données cliniques disponibles

Chez l'homme, peu de données sont disponibles à l'heure actuelle en matière de neuroprotection.

Données cliniques hors arrêt cardiaque

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, contrôlée contre placebo, Ehrenreich et al. ont rapporté une diminution significative de la taille de l'infarctus et une amélioration du pronostic neurologique [30].

Données cliniques au cours de l'arrêt cardiaque

Jusqu'à très récemment, aucune tentative de traitement par l'Epo n'avait été réalisée chez l'homme dans le contexte de l'arrêt cardiorespiratoire (anoxo-ischémie cérébrale globale). Considérant l'importance des arguments expérimentaux supportant l'hypothèse d'un effet neuroprotecteur éventuel de l'Epo administré au cours de la réanimation initiale de l'arrêt cardiorespiratoire, les résultats

de deux études cliniques ont été récemment publiés [31,32].

Étude française Epo-ACR 01

Dans cette étude prospective pilote (monocentrique et non randomisée), les investigateurs ont étudié la faisabilité et la sécurité de l'administration d'une forte dose d'époétine alpha (analogue de l'érythropoïétine) chez des patients réanimés d'un arrêt cardiaque extrahospitalier, par comparaison avec un groupe de patients appariés sur la sévérité. Les deux groupes (Epo et témoin) ont, par ailleurs, reçu des soins habituels, comportant notamment l'emploi d'une hypothermie thérapeutique pendant 24 heures. La première dose d'Epo (40 000 UI par voie intraveineuse) a été administrée le plus tôt possible après la reprise d'activité circulatoire spontanée (délai médian 62 [42–75] minutes), puis quatre doses supplémentaires identiques ont été administrées au cours des 48 premières heures (à 12 heures d'intervalle). Au total, 18 patients ont reçu le traitement prévu par Epo et ont été comparés à 40 patients témoins, appariés sur les facteurs influençant habituellement le pronostic de ces patients (âge, durée de la réanimation initiale, type de rythme cardiaque initial, score de gravité IGS 2, nombre de chocs électriques externes et dose totale d'adrénaline délivrés pendant la réanimation). Les patients des deux groupes étaient globalement comparables, tant sur leurs caractéristiques de base que sur les caractéristiques de l'arrêt cardiaque et de sa prise en charge. Les paramètres pharmacocinétiques de l'époétine alpha, étudiés dans le groupe Epo, se sont avérés similaires aux paramètres habituellement retrouvés chez des sujets volontaires sains et chez les sujets traités par des doses normales d'Epo. À la fin du suivi (j28), le taux de survie a été de 55% dans le groupe Epo contre 47,5% dans le groupe témoin (différence

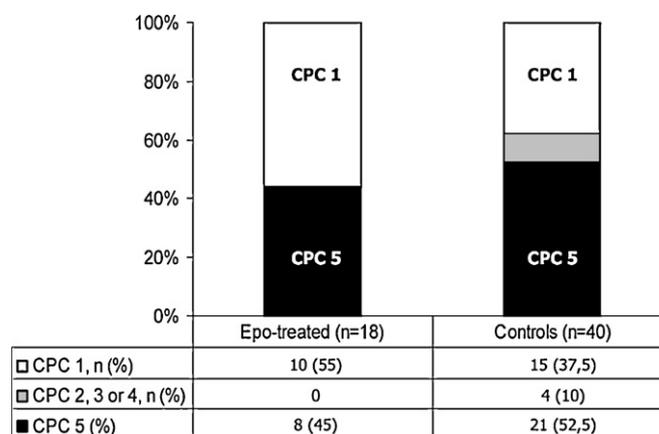


Figure 1 Résultat principal de l'étude pilote Epo-ACR 01 [31].

non significative). Le taux de survie avec récupération neurologique optimale (niveau 1 de la classification Pittsburgh Cerebral Performance Categories [CPC]) a été de 55% dans le groupe Epo (soit la totalité des survivants de ce groupe) contre 37,5% dans le groupe témoin (différence non significative) (Fig. 1).

L'incidence des événements inattendus a été similaire dans les deux groupes. Cependant, 15% des patients traités par Epo ont présenté une thrombocytose (plus de 500 000 plaquettes par millimètre cube) contre 5% des patients du groupe témoin et un patient du groupe Epo a présenté une thrombose artérielle au cours du suivi.

Étude slovène [32]

Outre ses effets neuroprotecteurs éventuels, l'érythropoïétine et ses analogues ont également montré expérimentalement des effets protecteurs sur d'autres tissus, notamment sur le myocarde [33]. Au cours de la prise en charge de l'arrêt cardiaque, ces molécules pourraient également engendrer un effet thérapeutique lié à un effet hémodynamique bénéfique. À ce titre, Grmec et al. ont investigué les effets d'une seule dose de 90 000 UI d'époétine bêta administrée pendant la réanimation cardiopulmonaire, dès la mise en place de l'accès veineux chez des victimes de mort subite extrahospitalière. Par comparaison avec une population témoin constituée de 30 sujets ayant prospectivement reçu un placebo (mais sans réelle randomisation), les investigateurs ont observé chez les 24 patients du groupe interventionnel une augmentation de la proportion patients admis à l'hôpital (92% vs 50%, $p=0,004$), de reprise d'activité circulatoire spontanée (92% vs 53%, $p=0,006$), de survie à la 24^e heure (83% vs 47%, $p=0,008$) et de survie hospitalière « brute » (54% vs 20%, $p=0,011$). Cependant, après ajustement sur la sévérité, les deux seules différences qui demeuraient significatives concernaient la proportion de reprise d'activité circulatoire spontanée et de patients admis à l'hôpital. Par comparaison avec une seconde population témoin constituée de 48 sujets appariés rétrospectivement, les investigateurs ont observé chez les patients traités par Epo une augmentation de la proportion patients admis à l'hôpital (92% vs 65%, $p=0,024$) et de la survie à la 24^e heure (83% vs 52%, $p=0,014$), mais pas d'amélioration significative en termes de reprise d'activité circulatoire spontanée (92% vs 71%,

$p=0,060$) ou de survie hospitalière « brute » (54% vs 31%, $p=0,063$). En revanche, l'amélioration était significative sur ces quatre critères de jugement après ajustement sur la sévérité.

Au total, ces deux études ont montré la faisabilité et la sécurité d'un traitement par forte dose d'Epo en post-arrêt cardiaque et suggèrent un bénéfice potentiel qui demande à être confirmé sur des effectifs plus importants.

Essai prospectif multicentrique randomisé Epo-ACR 02

Au terme de ces études cliniques, et en raison des caractéristiques intrinsèques du produit, il n'est bien entendu pas possible de conclure à une éventuelle efficacité thérapeutique. Il apparaît, en revanche, possible et souhaitable de tester l'efficacité de ce traitement par Epo ou ses analogues dans le contexte post-arrêt cardiaque, en surveillant tout particulièrement les effets hématologiques et vasculaires.

Objectifs de la recherche proposée

Sur la base des données expérimentales et des résultats obtenus au cours des essais cliniques préliminaires, l'objectif principal de l'essai Epo-ACR 2 est de tester l'efficacité d'un traitement par forte dose d'époétine alpha (analogue de l'Epo) à la phase initiale de la réanimation de l'ACEH en termes de capacité à améliorer le devenir neurologique de ces patients, en addition du traitement habituel.

Hypothèse

Les performances neurologiques des patients qui ont été victimes d'un arrêt cardiaque sont habituellement évaluées à l'aide de l'échelle Pittsburgh CPC comportant cinq niveaux. Dans cette échelle, le niveau 1 correspond au meilleur résultat possible (peu ou pas de séquelle neurologique), tandis que le niveau 5 correspond au décès ou à la mort encéphalique [34]. Si le traitement par Epo est efficace, la proportion de patients atteignant un niveau 1 sur l'échelle Pittsburgh

CPC à 60 jours pourrait augmenter en passant de 30 % dans le groupe témoin à 45 % dans le groupe traité par Epo, sans provoquer d'évènement indésirable majeur.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal sera le nombre de patients atteignant un niveau 1 sur l'échelle Pittsburgh CPC dans chaque groupe à j60. Les critères de jugement secondaires seront :

- la distribution des patients de chaque groupe dans l'échelle CPC à j30 et j60 ;
- la mortalité en réanimation, hospitalière, à j30 et j60 ;
- les effets secondaires et évènements inattendus (incluant les évènements thromboemboliques).

Intervention

Tous les patients recevront les traitements habituellement utilisés au cours et au décours de la réanimation d'un arrêt cardiaque extrahospitalier, conformément aux recommandations nationales récemment établies [11]. Après vérification des critères et randomisation, les patients randomisés dans le groupe interventionnel recevront, en outre, une première administration intraveineuse réalisée le plus tôt possible d'une première dose d'Epo (40 000 UI), puis quatre injections supplémentaires (Epo 40 000 UI) à 12 heures d'intervalle au cours des 48 heures suivantes. Au total, l'intervention consistera donc en l'administration de cinq injections intraveineuses d'Epo au cours des 48 premières heures. Il n'y aura pas d'autre intervention au cours du suivi. L'ensemble des patients (groupe interventionnel et groupe témoin) recevront, par ailleurs, l'ensemble des traitements recommandés dans la prise en charge de l'arrêt cardiaque.

Lieu de l'étude

L'essai sera réalisé avec la participation d'environ 12 centres investigateurs (associant Samu–Smur et service de réanimation) traitant habituellement des victimes d'arrêt cardiaque extrahospitaliers. La première injection d'Epo aura lieu le plus tôt possible, sur le terrain, et sera donc administrée par l'équipe médicalisée préhospitalière. Les quatre injections suivantes seront réalisées par l'équipe hospitalière après

admission en réanimation. Le suivi portera sur les 60 jours suivant l'injection initiale (correspondant à la durée de participation de chaque patient). Lorsqu'un patient survivant aura quitté l'hôpital d'origine, le suivi sera réalisé au cours d'un entretien téléphonique entre un investigateur indépendant et le patient ou, à défaut, un de ses proches en cas d'incompétence du patient (comme au cours de la phase pilote). Cette évaluation sera réalisée en insu du bras de traitement attribué par la randomisation initiale.

Plan expérimental

Il s'agira d'un essai prospectif multicentrique, randomisé, en simple insu, contrôlé contre traitement habituel (deux groupes parallèles), cherchant à évaluer l'effet additif de l'Epo à forte dose sur le pronostic neurologique par rapport à un traitement habituel (incluant l'hypothermie thérapeutique) (Fig. 2).

Critères de sélection des personnes de la recherche

Les critères d'inclusion sont :

- un âge compris entre 18 et 80 ans ;
- un ACEH survenu devant témoin et d'origine cardiaque présumée (non asphyxique) ;
- un délai entre collapsus et début de la réanimation inférieur à dix minutes (*no flow*) ;
- un délai entre début de la réanimation et reprise d'activité circulatoire (RACS) inférieur à 50 minutes (*low flow*) ;
- un coma persistant après RACS avec Score de Glasgow inférieur à 7 à l'inclusion.

Les critères de non-inclusion sont :

- un ACEH d'origine non cardiaque (trauma, sepsis, insuffisance respiratoire aiguë ou autre étiologie asphyxique) ;
- un traitement préalable ou chronique par érythropoïétine ou analogue ;
- la grossesse ;
- une maladie sous-jacente rapidement fatale (espérance de vie inférieure à six mois).

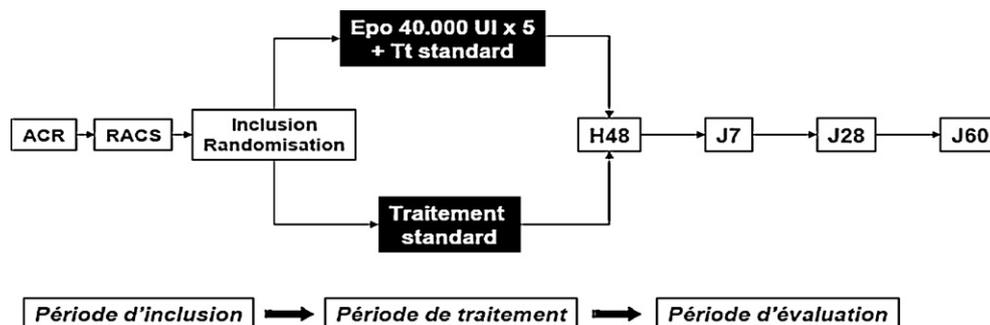


Figure 2 Schéma de l'étude Epo-ACR 02.

Mode de recrutement

Il s'agit d'une étude pragmatique visant à inclure tous les patients consécutifs éligibles. Les critères d'éligibilités ont été volontairement limités de façon à garantir que la population incluse soit représentative de la population qui pourrait bénéficier du traitement à l'étude en routine. Les investigateurs rechercheront la participation de tous les patients pris en charge pour un arrêt cardiaque extrahospitalier et présentant les critères requis (éligibilité et non-éligibilité). Un registre des patients potentiellement éligibles sera tenu à jour dans chaque centre participant.

Médicament évalué

Outre les traitements conventionnels, les patients randomisés dans le groupe Epo recevront une dose initiale d'époétine alfa de 40 000 UI injectée par voie intraveineuse le plus tôt possible après la reprise d'une activité circulatoire spontanée (RACS), administrée par le médecin du Samu, puis toutes les 12 heures durant 48 heures lors de la prise en charge dans le service de réanimation d'accueil. Le produit employé sera l'Epex[®] (époétine alfa recombinante humaine).

Critères d'évaluation de la sécurité

Parmi les événements et effets indésirables, une attention particulière sera apportée à la détection des événements thromboemboliques de toute nature.

Calendrier de l'étude

La durée prévue de l'essai est de 36 mois, comprenant une période d'inclusions de 30 mois. Les premières inclusions ont été réalisées en novembre 2009.

Conclusion

De nombreux arguments plaident en faveur d'un effet neuroprotecteur de l'érythropoïétine et de ses analogues au cours de l'anoxo-ischémie cérébrale engendrée par l'arrêt cardiaque. Les données cliniques préliminaires ont montré la faisabilité et la sécurité de ce type de traitement dans ce contexte, et il est désormais nécessaire de réaliser un essai d'efficacité. L'étude Epo-ACR 02, qui combinera les compétences de la médecine d'urgence préhospitalière et des réanimations hospitalières, devrait logiquement apporter une réponse à cette question.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005;67(S1):S39–86.
- [2] Safar P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Crit Care Med* 1988;16:923–41.
- [3] Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988;16:942–6.
- [4] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 2002;106:562–8.
- [5] Hossmann KA. Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats. *Crit Care Med* 1988;16:964–71.
- [6] Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:540–6.
- [7] Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30:146–53.
- [8] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557–63.
- [9] 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.
- [10] Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. 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.
- [11] Carli P. Recommandation Formalisée d'Experts SFAR-SRLF 2006. Prise en charge de l'arrêt cardiaque. Accessible en ligne sur les sites web SFAR (<http://www.sfar.org>) et SRLF (<http://www.srlf.org>).
- [12] Chatterjee PK. Pleiotropic renal actions of erythropoietin. *Lancet* 2005;365:1890–2.
- [13] Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005;293:90–5.
- [14] Cerami A, Brines ML, Ghezzi P, Cerami CJ. Effects of epoetin alfa on the central nervous system. *Semin Oncol* 2001;28(Suppl. 8):66–70.
- [15] Dame C, Bartmann P, Wolber E, Fahnenstich H, Hofmann D, Fandrey J. Erythropoietin gene expression in different areas of the developing human central nervous system. *Brain Res Dev Brain Res* 2000;125:69–74.
- [16] Junk AK, Mammis A, Savitz SI, Singh M, Roth S, Malhotra S, et al. Erythropoietin administration protects retinal neurons from acute ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:10659–64.
- [17] Masuda S, Okano M, Yamagishi K, Nagao M, Ueda M, Sasaki R. A novel site of erythropoietin production. Oxygen-dependent production in cultured rat astrocytes. *J Biol Chem* 1994;269(30):19488–93.
- [18] Yu X, Lin CS, Costantini F, Noguchi CT. The human erythropoietin receptor gene rescues erythropoiesis and developmental defects in the erythropoietin receptor null mouse. *Blood* 2001;98:475–7.

[1] Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G. European resuscitation council guidelines for resuscitation

- [19] Yu X, Shacka JJ, Eells JB, Suarez-Quian C, Przygodzki RM, Beleslin-Cokic B, et al. Erythropoietin receptor signalling is required for normal brain development. *Development* 2002;129:505–16.
- [20] Suzuki N, Ohneda O, Takahashi S, Higuchi M, Mukai HY, Nakahata T, et al. Erythroid-specific expression of the erythropoietin receptor rescued its null mutant mice from lethality. *Blood* 2002;100:2279–88.
- [21] Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lanerolle NC, Cerami C, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:10526–31.
- [22] Celik M, Gokmen N, Erbayraktar S, Akhisaroglu M, Konak S, Ulukus C, et al. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:2258–63.
- [23] Gorio A, Gokmen N, Erbayraktar S, Yilmaz O, Madaschi L, Cichetti C, et al. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:9450–5.
- [24] Morishita E, Masuda S, Nagao M, Yasuda Y, Sasaki R. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death. *Neuroscience* 1997;76:105–16.
- [25] Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, Masuda S, Morishita E, Nagao M, et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:4635–40.
- [26] Siren AL, Fratelli M, Brines M, Goemans C, Casagrande S, Lewczuk P, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4044–9.
- [27] Del Peso L, Gonzalez-Garcia M, Page C, Herrera R, Nunez G. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997;278:687–9.
- [28] Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappaB signalling cascades. *Nature* 2001;412:641–7.
- [29] Gobert S, Duprez V, Lacombe C, Gisselbrecht S, Mayeux P. The signal transduction pathway of erythropoietin involves three forms of mitogen-activated protein (MAP) kinase in UT7 erythroleukemia cells. *Eur J Biochem* 1995;234:75–83.
- [30] Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002;8:495–505.
- [31] Cariou A, Claessens YE, Pène F, Marx JS, Spaulding C, Hababou C, et al. Early high-dose erythropoietin therapy and hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a matched control study. *Resuscitation* 2008;76:397–404.
- [32] Grmec S, Strnad M, Kupnik D, Sinkovic A, Gazmuri RJ. Erythropoietin facilitates the return of spontaneous circulation and survival in victims of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:613–4.
- [33] Incagnoli P, Ramond A, Joyeux-Faure M, Pépin JL, Lévy P, Ribuot C. Erythropoietin improved initial resuscitation and increased survival after cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 2009;80:696–700.
- [34] Safar P, Bircher NG. *Cardiopulmonary cerebral resuscitation: basic and advanced cardiac and trauma life support: an introduction to resuscitation medicine*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1988.