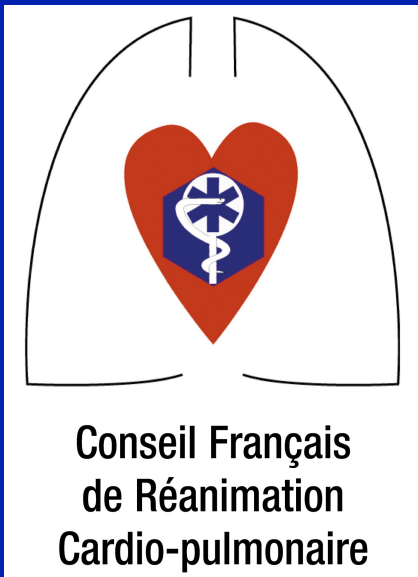


Reoxygenation after ischemia reperfusion and cardiac arrest

Oxygène dans l'arrêt cardiaque Ami ou ennemi



Caroline Télion

SAMU de Paris

Hôpital Necker Enfants Malades
Paris, France

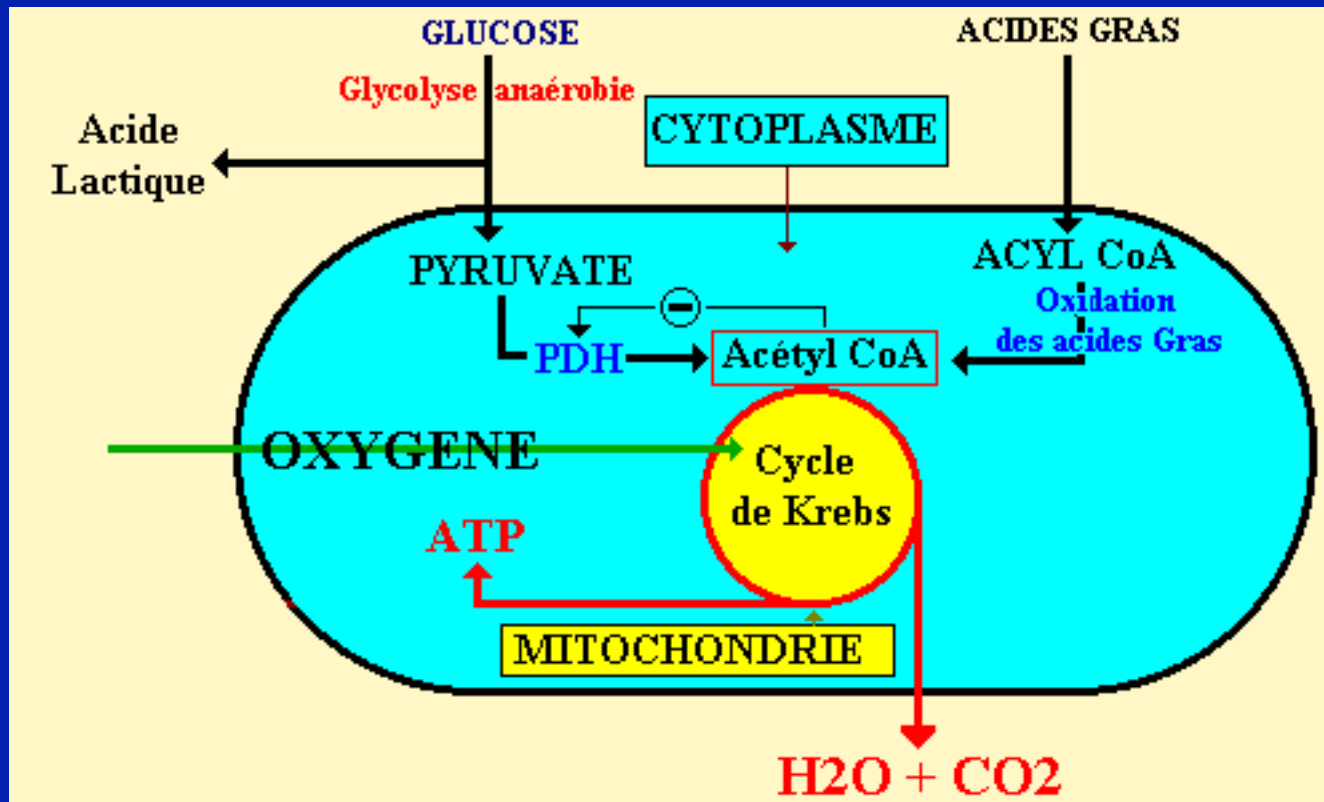


Oxygène ami ou ennemi

- Pas de conflit d'intérêt

Privation d'oxygène et Arrêt cardiaque

- Consommation d' O₂ d' un adulte au repos : 250 ml /min
- L' Oxygène est indispensable à la vie : en administrer dès que possible et le plus vite possible pour compenser la dette



Privation d'oxygène et Arrêt cardiaque

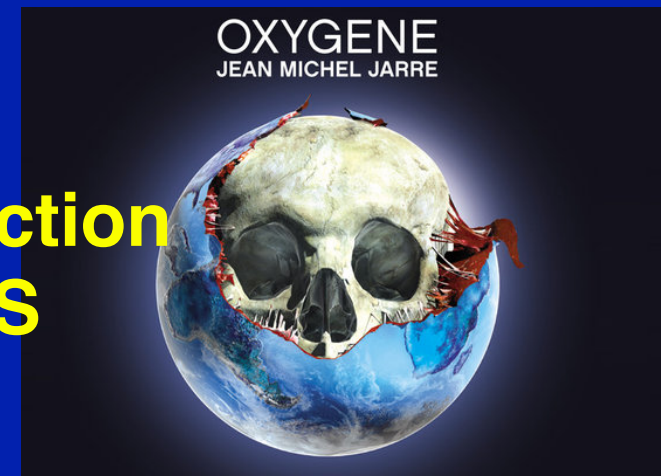
Le stress oxydatif

Adaptation au stress

- Stimulation de la prolifération cellulaire
- Surexpression des Oxydants
- Expression de gènes
- Oxydation protéique
- Cassure ADN
- Peroxydation lipidique

Nécrose cellulaire = dysfonction pendant l'AC et après RACS

Nécrose cellulaire



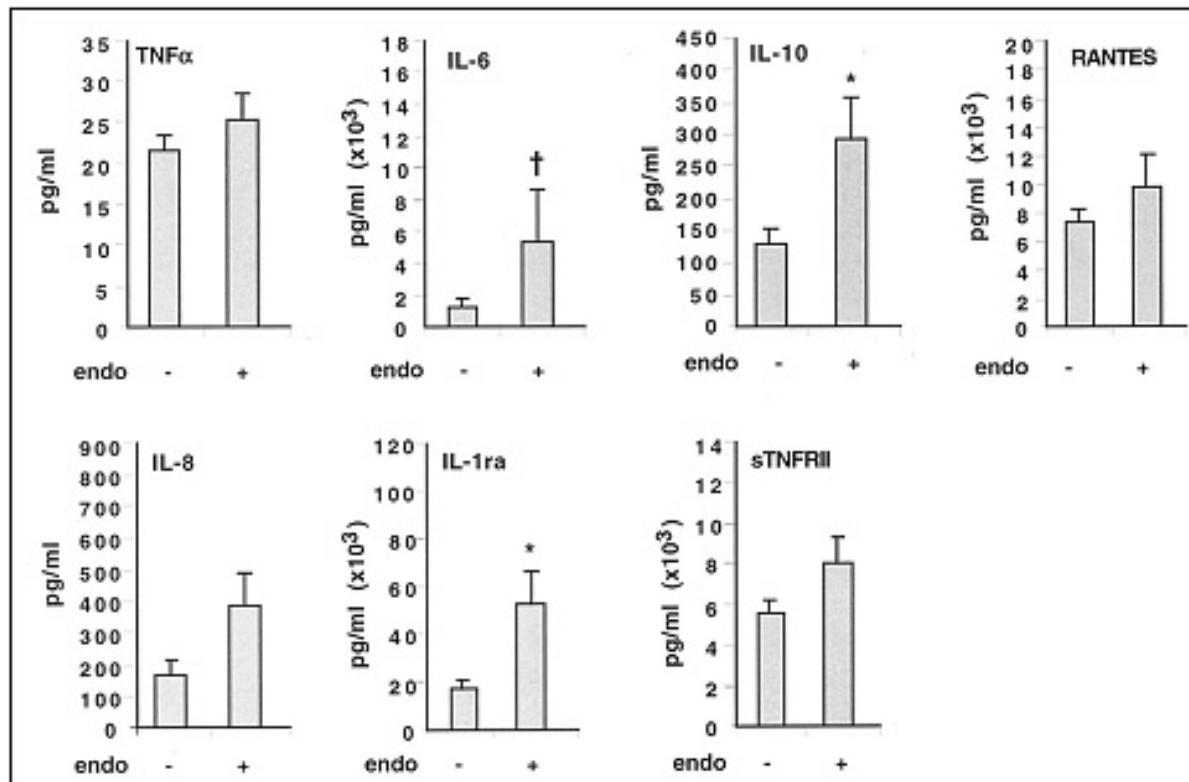
Management of post cardiac arrest myocardial dysfunction

Zia A , Current opinion in crit care 2011

- **Atteinte myocardique globale affectant les ventricules D et G**
 - Diminution de la FE du VG
 - Myocardial stunning : atteinte diffuse systolique et diastolique [Laurent J Am col 2002](#)
- **Favorisée par :**
 - MCE prolongé et interruption du MCE [Laurent J Am col 2002](#)
 - Haute dose d'adrénaline [Gonzales Circulation 2010](#)
 - Etat de choc persistant
 - Fonction myocardique préalablement altérée
- **Dysfonction myocardique est un facteur important du “post resuscitation syndrome” mais pas unique**

Successful CPR After Cardiac Arrest as a "Sepsis-Like" Syndrome

C Adrie M Adib, I Laurent, M Monchi, C Vinsonneau, C Fitting, F Fraisse, T Dinh-Xuan, Pierre Carli, C Spaulding, JF Dhainaut, JM Cavaillon, **Circulation. 2002;106:562**



Cytokines and soluble receptor concentrations in plasma of resuscitated OHCA patients according to endotoxin detection in their plasma within first 2 days

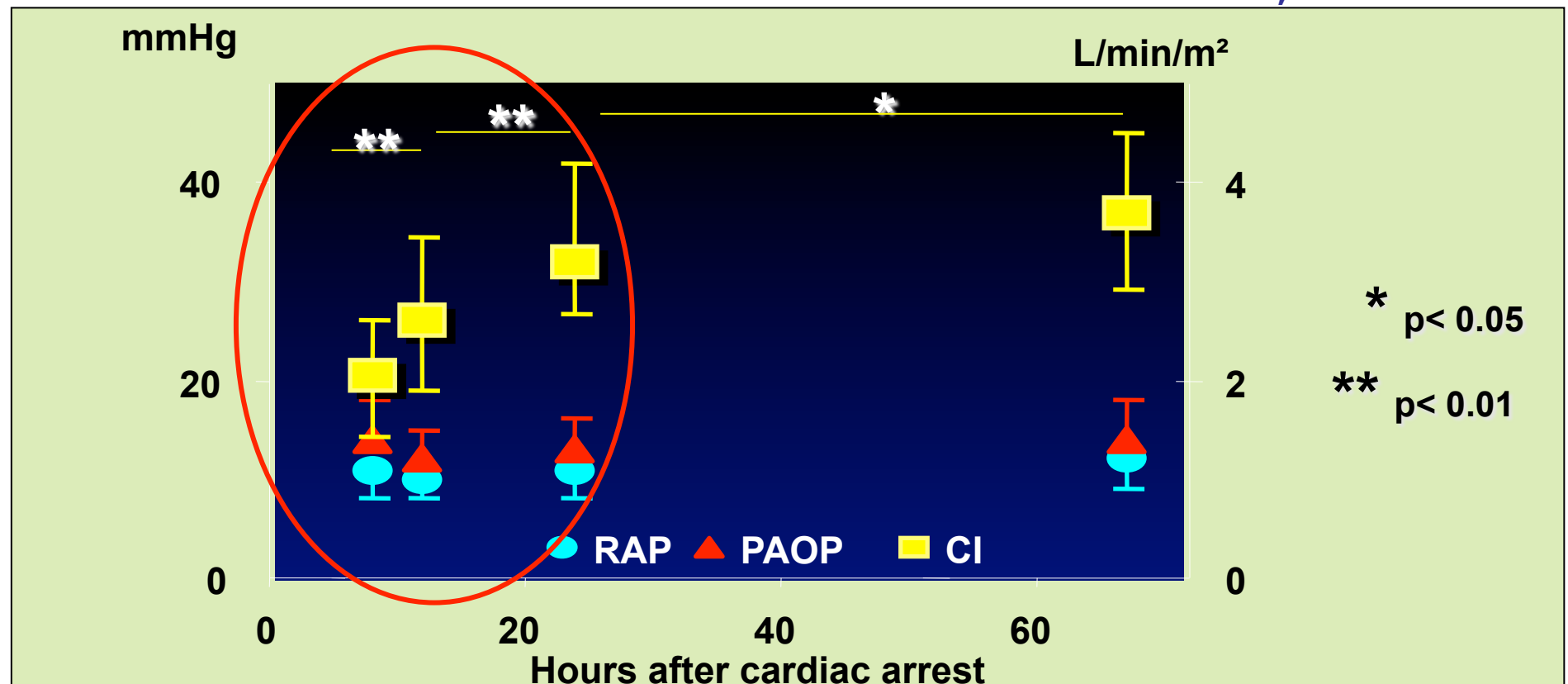
Higher levels were observed in patients where endotoxin was detected

Major inflammatory reaction and cardiac dysfunction

Reversible Myocardial Dysfunction in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Ivan Laurent, MD,* Mehran Monchi, MD,* Jean-Daniel Chiche, MD,* Luc-Marie Joly, MD,* Christian Spaulding, MD,‡ Bénédicte Bourgeois, MD,† Alain Cariou, MD,* Alain Rozenberg, MD,† Pierre Carli, MD,† Simon Weber, MD,‡ Jean-François Dhainaut, MD, PhD*

JACC. 2002;40:2110-6

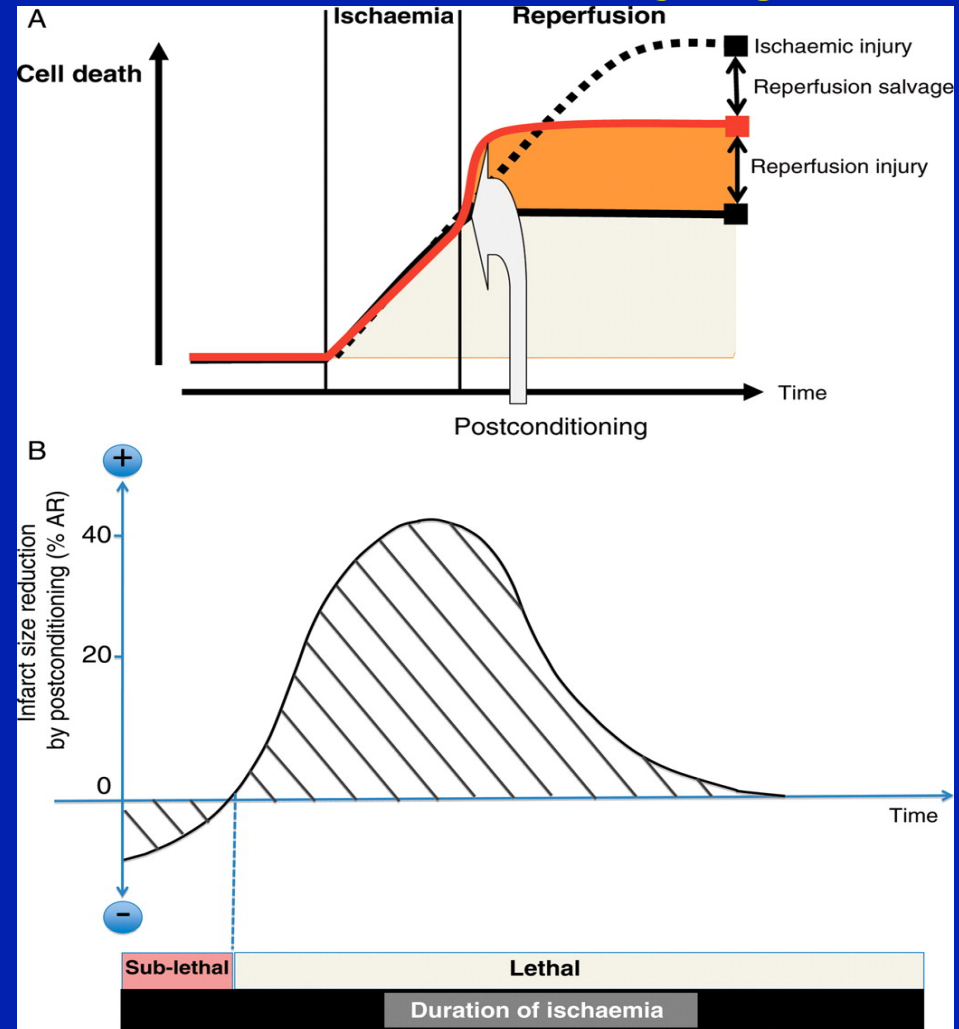


Low CI within 24h in most cases reversible, suggesting myocardial dysfunction
Persistent shock is associated with MOF Independent of neurological outcome

The concept of lethal reperfusion injury.

Malgré la reperfusion :
Poursuite de la nécrose cellulaire
Interruption par divers mécanismes
de post conditionnement :
Hypothermie

L'ischémie a une phase de rattrapage
Limitation par des mécanismes
de pré conditionnement

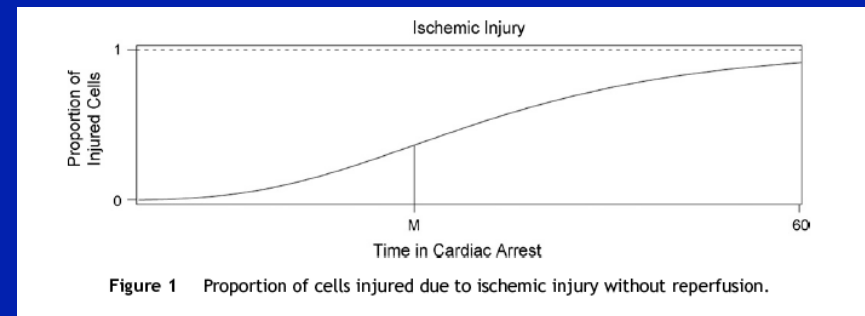


Ovize M et al. Cardiovasc Res 2010;87:406-423

CPR during ischemia and reperfusion : a model for survival benefits

Rea TD , Resuscitation, 2008

- MCE efficace : perfusion VD, VG et coronaire
- Lésions ischémiques :
 - L'absence de vascularisation conduit à une mort cellulaire
- Reperfusion :
 - Processus complexe et dynamique dépendant de l'importance du stress oxydatif initial
 - Exacerbation du stress oxydatif et augmentation de la mort cellulaire
 - Activation de pro survival kinase, nitric oxydase synthetase limitant l'ouverture des canaux mitochondriaux et la réaction inflammatoire
 - « Trop » de débit sanguin initial peut relarguer des médiateurs du stress oxydatif



Optimal oxygenation during and after cardiopulmonary resuscitation

Neumar RW, Curr Opin Crit Care 2011

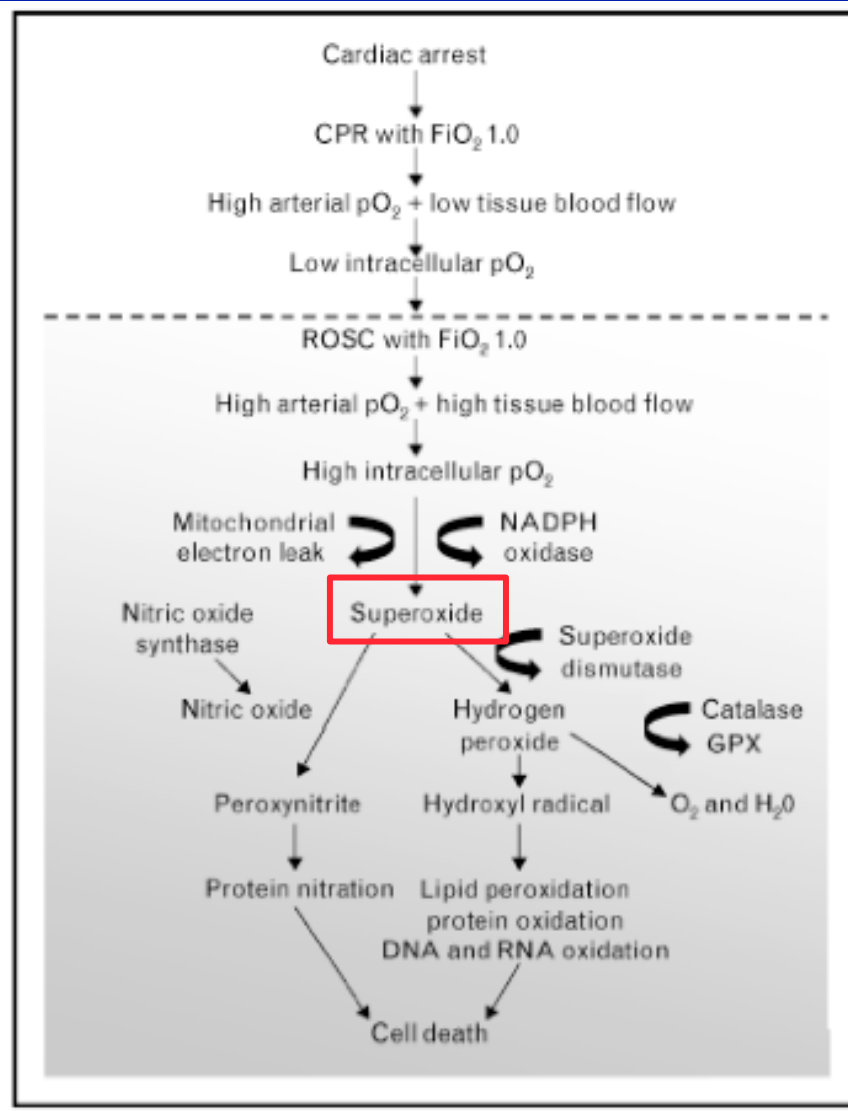
Impossibilité de production d' ATP
Disparition du potentiel de membrane

Production de Superoxide
dans la mitochondrie

Production de ROS (reactive oxygen
species)

Oxygène :

- favorise la production de ROS
- induit dysregulation de la NADPH oxydase



Pathophysiologic mechanisms of myocardial ischemia-reperfusion injury

Turer A and Hill J Am J Cardiol 2010;106 360-8

- **Accumulation ionique**
 - Surcharge de Ca intracellulaire
 - Augmentation du Na intracellulaire
 - Diminution du PH avec une normalisation rapide apres reperfusion
- **Dégradation du potentiel de membrane ***
 - mPTP
- **Formation de radicaux libres / ROS ***
 - Generation de xanthine oxidase
 - Libération de médiateurs mitochondriaux
 - Infiltration de neutrophiles
 - ROS - induced ROS
- **NO métabolisme ***
 - Perte de la NO dilatation
 - Accumulation of reactive peroxynitrite
- **Apoptose**
- **Dysfonction endothéliale**
 - Cytokine and chemokine transmission
 - Expression des marqueurs de l'adhésion cellulaire
 - Perte des mécanismes de vasodilatation
- **Aggregation plaquettaire aggregation et micro-embolisation**
- **Activation immunitaire**
 - Immunité native (Ct activation, Toll-like receptors)
 - Accumulation neutrophiles
 - Activation des macrophages et cellules T

* Directly Reoxygenation related

The effect of hyperoxia following cardiac arrest : a systematic review and meta-analysis of animals trials

Pilcher J Resuscitation 2012

- **Méta- analyse de 10 études animales**
 - Arret cardiaque, ventilation post RACS 100 % / AA ou titration pdt 60 min
 - Neurological deficit score (NDS) et études histologiques
- **6 NDS : - 0,65 (95 % CI – 1,11 à -0,19)**
- **Lesions cellulaires importantes en 100 %**
 - Reduction de la production de pyruvate kinase (mitochondrie)
 - Augmentation de la mort neuronale
 - Mauvais pronostic fonctionnel

Postcardiac arrest hyperoxia and myocardial function

Angelo M Resuscitation 2012

- Rats : arret cardiaque par injection de Kcl / réanimation puis RACS
- Ventilation pdt 60 min : 100 % / 40 %
- Isolation de la mitochondrie du **muscle cardiaque**
- Inhibition de l'activité de l'aconitase corrélée avec la production de superoxyde
- **Diminution de l'activité respiratoire de la mitochondrie** et de l'aconitase mitochondrial dans le groupe Hyperoxie / groupe 40 %

Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death

Vereczki V Cerebr blood flow Metab 2006

- Chiens : AC par VF pendant 10 min : ventilation pdt 1 h post RACS : groupe 21 % , groupe 100%, puis pdt 23 h contrôle de la pO₂

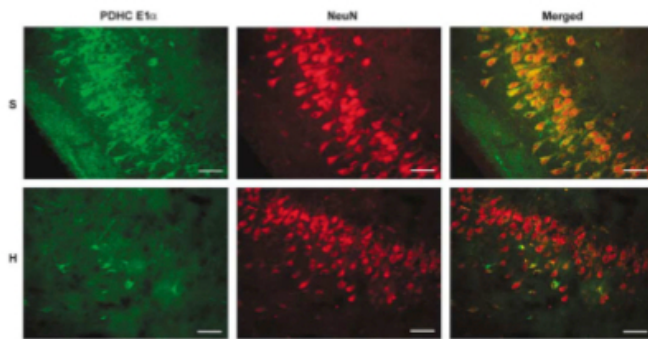


Figure 5. Confocal images of PDHC E1 α and NeuN immunoreactivity in the hippocampal CA3 region of a sham-operated (S) compared with a hyperoxic resuscitated animal (H). Robust PDHC immunostaining apparent in the cell bodies of pyramidal neurons in the nonischemic animal is lost in the hyperoxic resuscitated animal. Loss of PDHC immunoreactivity is not due to loss of neurons as NeuN immunostaining remains relatively unchanged. Scale bar = 50 μ m.

En hyperoxie :

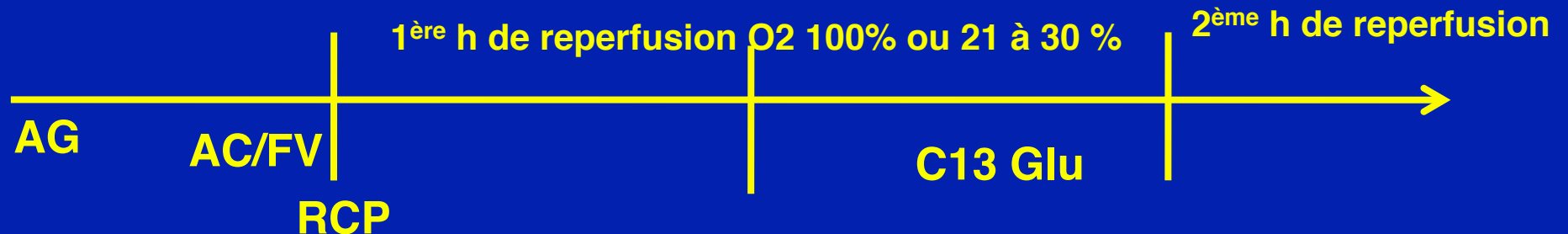
Reduction de l'activité au niveau hippocampe du **Complexe E1 α pyruvate deshydrogenase** : Hypoactivite

Augmentation **3 nitrotyrosine immunoreactive** : marqueur des altérations protéiques

Relation directe entre le stress oxydatif et la perte de la mitochondrial pyruvate dehydrogenase (**PDHC**) immnoreactivité donc rupture du métabolisme cérébral

Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism

Richards EM Stroke 2007

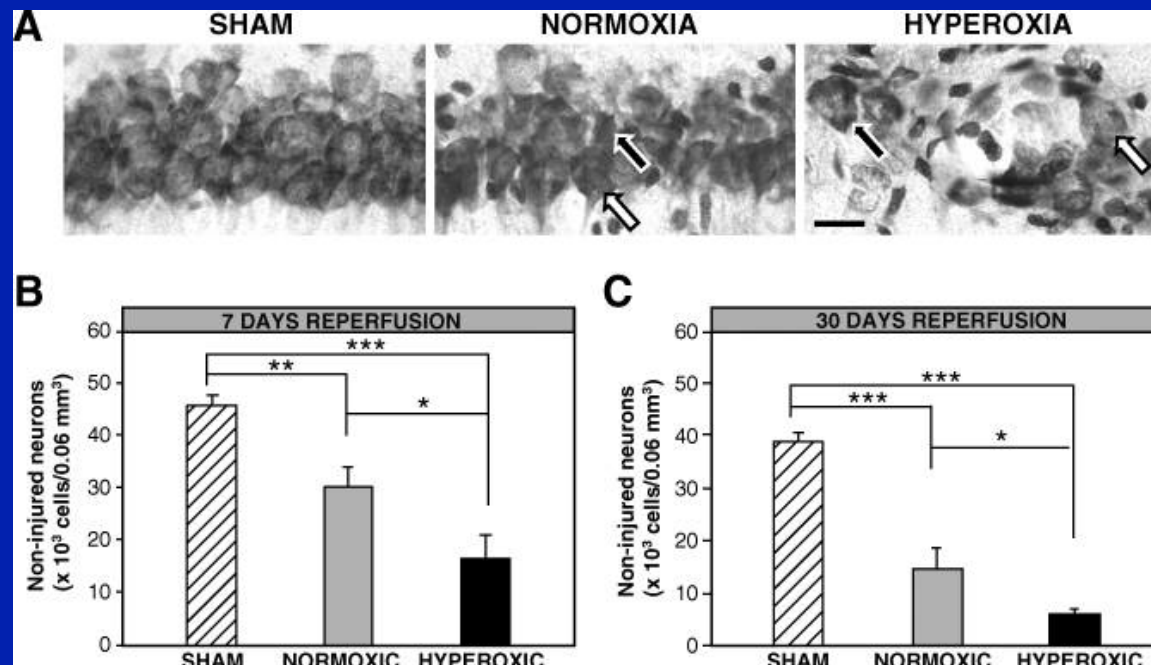


- C 13 Glucose non métabolisé > groupe hyperoxie / groupe normoxie
- Augmentation des C 13 lactates : souffrance cérébrale, aggravée par l'hyperoxie
-
- Resuscitation et reperfusion en hyperoxie détériore le métabolisme énergétique cérébral aérobie

Hyperoxic reperfusion after global cerebral ischemia promotes inflammation and long term hippocampal neuronal death

Hazelton JL J Neurotrauma 2010

- Rats : Hypotension cérébrale par clampage carotidien sous AG : 1 groupe Normoxie, 1 groupe hyperoxie / Témoin sous AG
- J7 : survie neuronale hyperoxie < normoxie < témoin
- J 30 : survie neuronale hyperoxie < normoxie < témoin ($p = 0,001 / 0,05$)



Une réduction des niveaux de pyruvate deshydrogénase :
enzyme clé dans le fonctionnement de la mitochondrie

Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest

Kilgannon J H, Circulation, 2011

4459 arrêts cardiaques non traumatiques entre 2001 et 2005

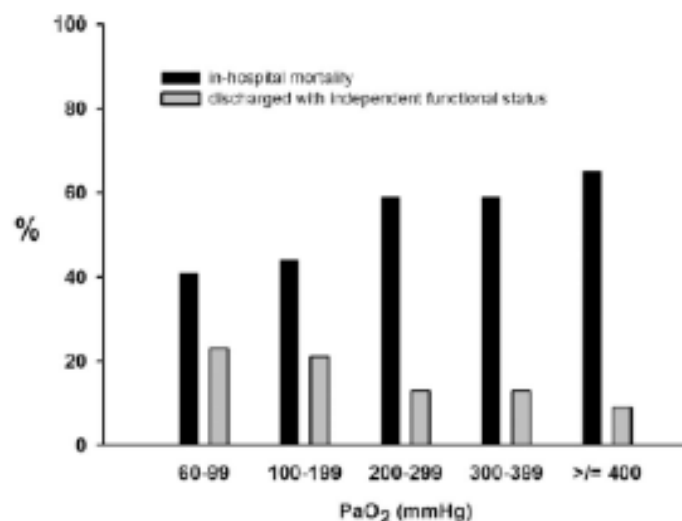
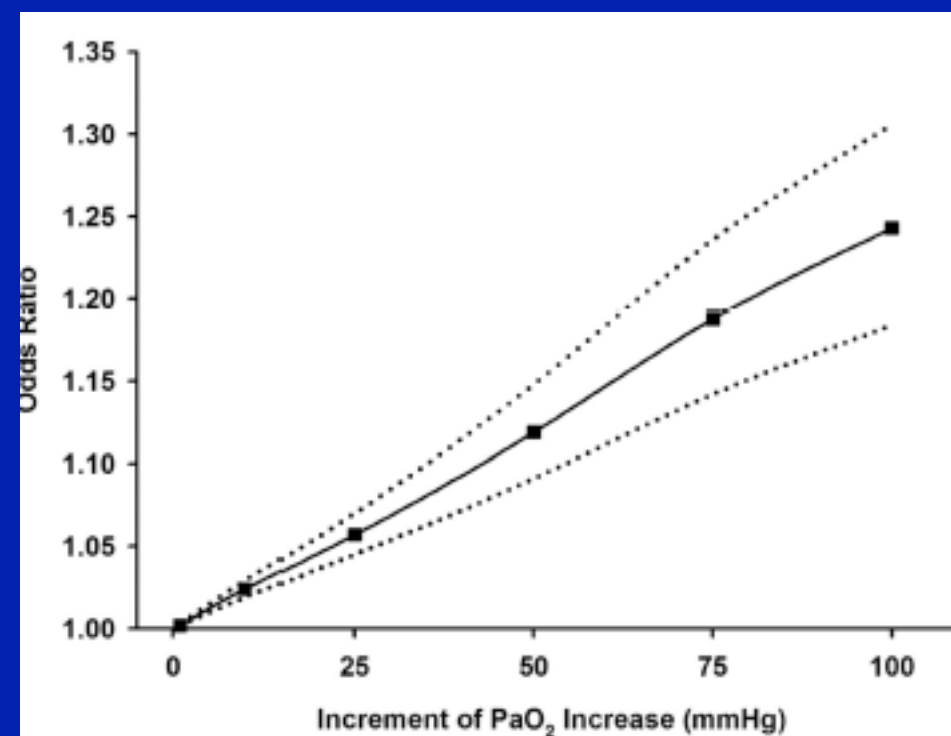


Figure 1. Oxygen tension and outcomes. Over ascending ranges of oxygen tension, we found significant linear trends of increasing in-hospital mortality and decreasing survival with functional independence (Armitage χ^2 trend $P < 0.0001$). PaO₂ indicates partial pressure of arterial oxygen.



Croissance linéaire entre l'augmentation de la mortalité et l'augmentation de la PaO₂

Comparison of 30 % and the 100 % inspired oxygen concentrations during early post resuscitation period : a randomised controlled pilot study

Kuisma M Resuscitation 2006

- **28 patients en AC devant témoin randomisés : 30 % / 100 % pdt 1 h apres RACS**
- **Surveillance : SaO₂ > 95 %**
- **5 patients du groupe A : augmentation O₂ à 36 %**
- **10 patients survivent dans chaque groupe**

Pas de différence entre 100 et 30 %

The effects of normoxic versus hyperoxic cardiopulmonary bypass on oxidative stress and inflammatory response in cyanotic pediatric patients undergoing open cardiac surgery

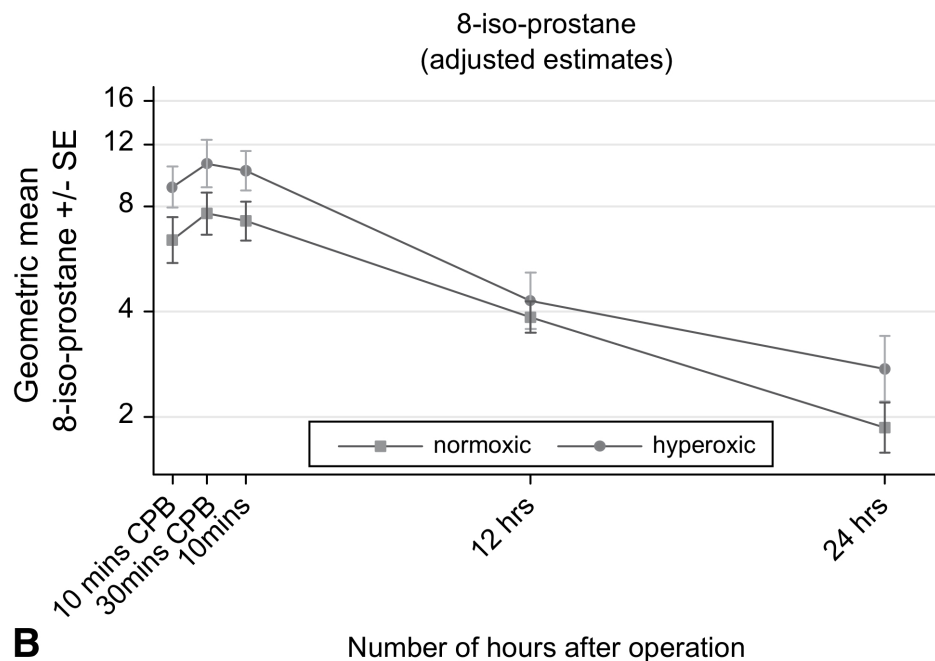
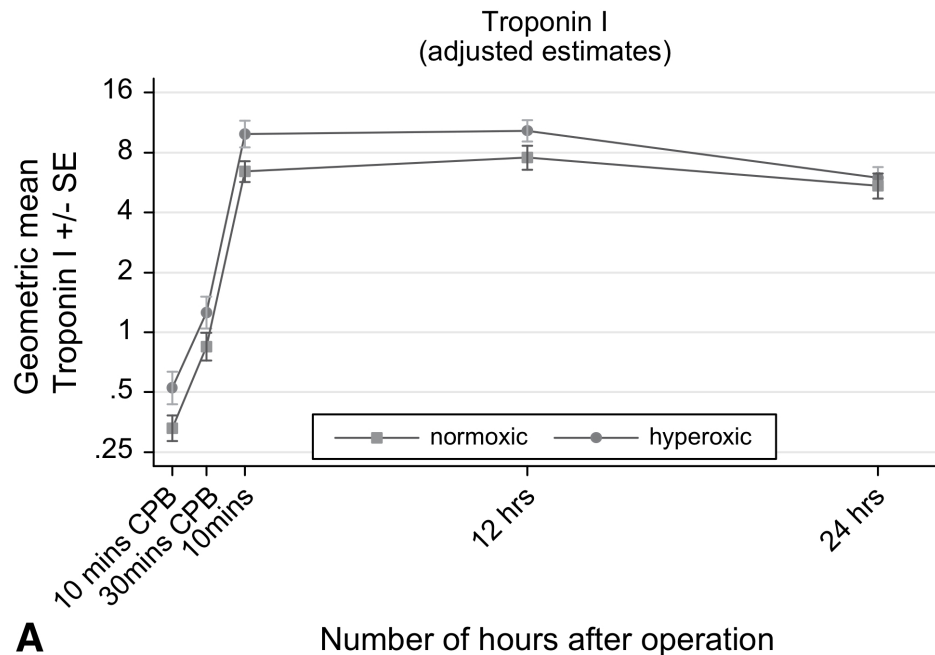
Caputo M J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:206-14

67 patients 6-49 mois , randomisés

- **Chirurgie cardiaque** avec CEC
 - Normoxie contrôlée (50-0 mm Hg; n = 35)
 - Hyperoxie (150-180 mm Hg; n = 32).
- Troponine I and 8-isoprostane, C3a, IL 6, 8, 10, cortisol, PS100, and alpha GT

Dosage 0 , 10, 30 min après debut CEC – après déclampage et à 12 24 hours

Reoxygenation contrôlée dès le début de la CEC est associé à une diminution de la souffrance myocardique, du stress oxydatif, de la souffrance rénale et hépatique



Arrêt cardiaque et SCA

- Plus de 50 % des morts subites sont liés à une pathologie coronaire
- Le SCA est une comorbidité de l'arrêt cardiaque et peut en aggraver le pronostique
- **AC préhospitalier + STEMI : 2 raisons**
 - De penser que l'hyperoxygénation peut être délétère pour ces patients
 - D'assurer un contrôle précis de l'oxygénation post RACS

L'oxygénothérapie chez les patients présentant une ischémie myocardique

Danchin N , Chemla D Heart 2009 ; 95, 176-7

- **Jusque récemment l'oxygénothérapie était considérée comme une thérapeutique obligatoire**
 - **supposé réduire les lésions d'ischémie et la taille de l'IDM**
 - **Administré systématiquement considérant l'incidence élevé de l'hypoxémie chez ces patients**
- **Aucun effet délétère supposé !**

Oxygen therapy for acute myocardial infarction : a systematic review and meta-analysis of survival rate

Buris A et Al EMJ Online , February 23, 2011 as 10.1136/emj.2010.103564

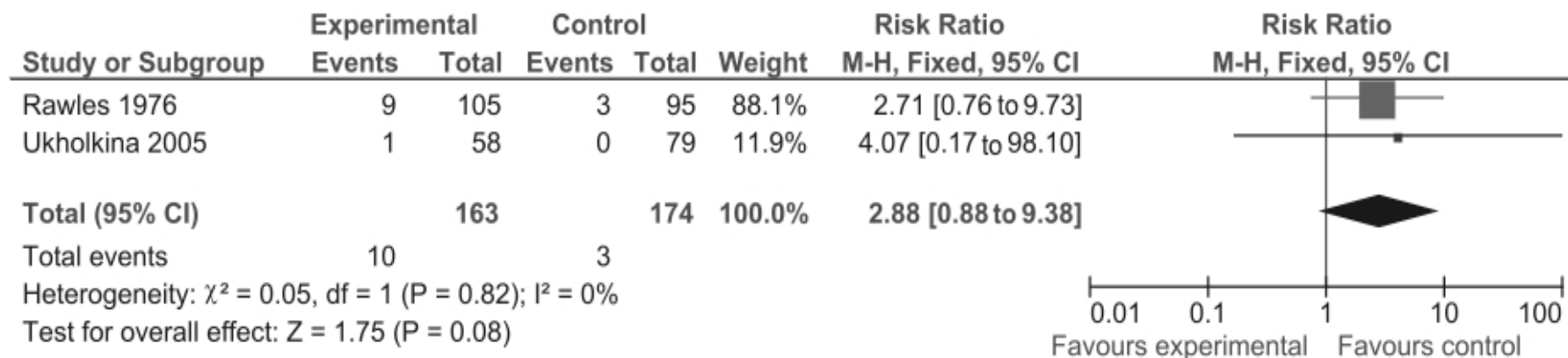


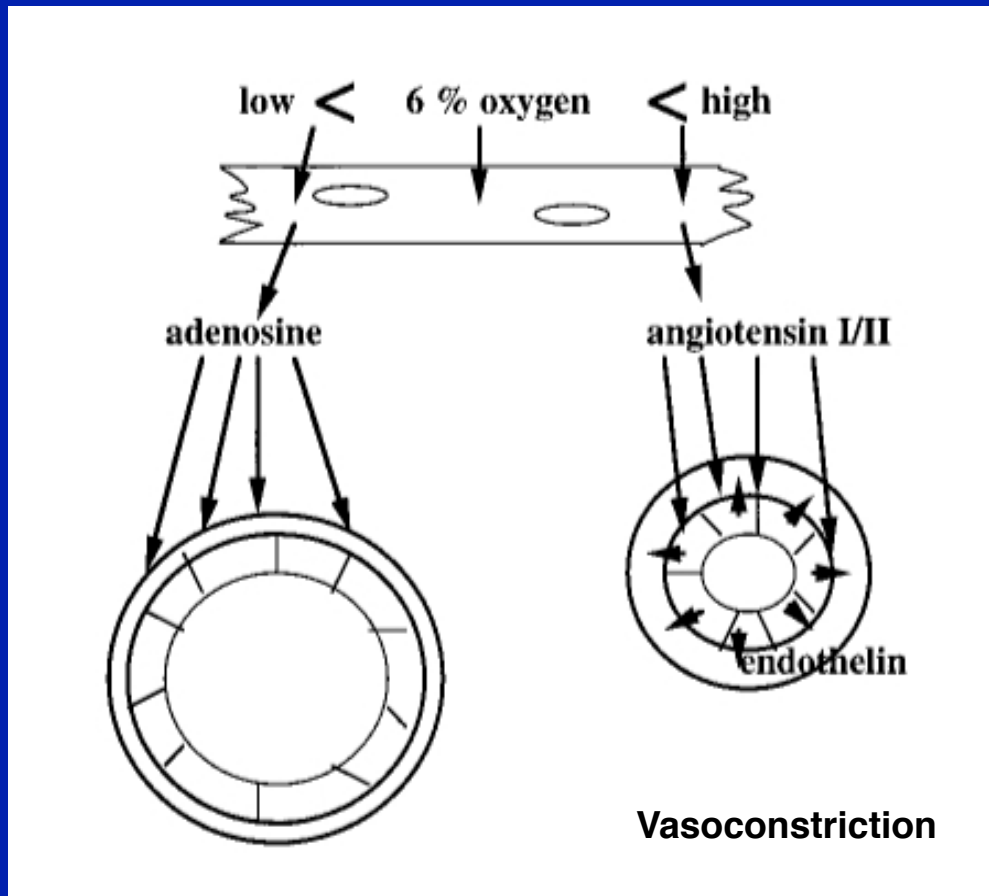
Figure 3 Oxygen versus air. Death in hospital for all patients using intention-to-treat analysis (ie, including those who did not have an acute myocardial infarction).

- **Meta-analyse** : un RR de décès pour des patients du groupe oxygène de **3.03 (95% CI 0.93 to 9.83)** dans des IDM et de **2.88 (95% CI 0.88 to 9.38)** dans les ITT population

Nombre limité d'études Nombreux décès avec l'O2
Mais pas de différence significative

Self-Protection by Cardiac Myocytes against Hypoxia and Hyperoxia

Winegrad S, Circ Res, 1999 ; 85: 690-698



- **Le myocyte agit comme un capteur d'O₂** en modulant l'apport d'O₂ par décréation de médiateurs au niveau des petits vaisseaux
- Vasoconstriction impliquant l'endothelium cellulaire : endothelin-1
- Reduction de l'hypoxie et de la formation de ROS

Mécanisme probablement actif

Effect of hyperoxia on patients with coronary artery disease

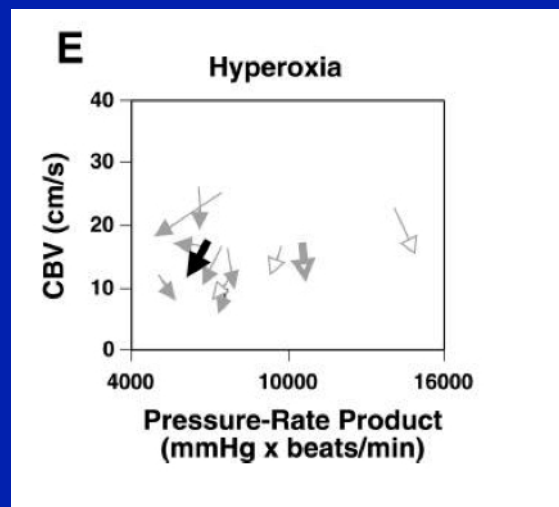
Kenmure BMJ 1968, Loeb Chest 1971, Thomas 1968

- **Circulation systémique :**
 - **Reduction du débit cardiaque**
 - **Reduction du volume d'éjection systolique**
 - **Augmentation des résistances vasculaires systémique**
 - **Augmentation de la pression artérielle**

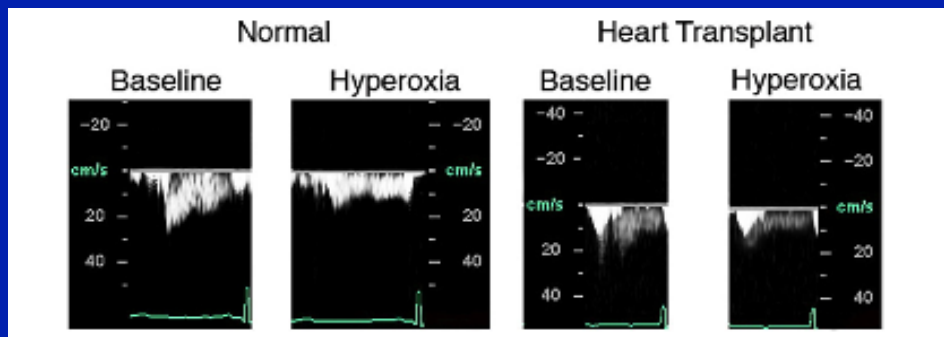
Action spécifique sur la circulation ?

Coronary vasoconstriction during hyperoxia : Direct effect ?

Momen et al Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009, 296 , H854-61



- Echo-doppler de la coronaire g chez des patients sains et transplanté du coeur
- Hyperoxie (O₂ 100 % 5 min)
- **Diminution significative du flux sanguin ($15 \pm 3\%$) and augmentation des résistances coronaires ($20 \pm 4\%$)**
- **Observés chez les patients sains et transplantés**



**Effet vasoconstricteur direct par hyperoxie
Non médié**

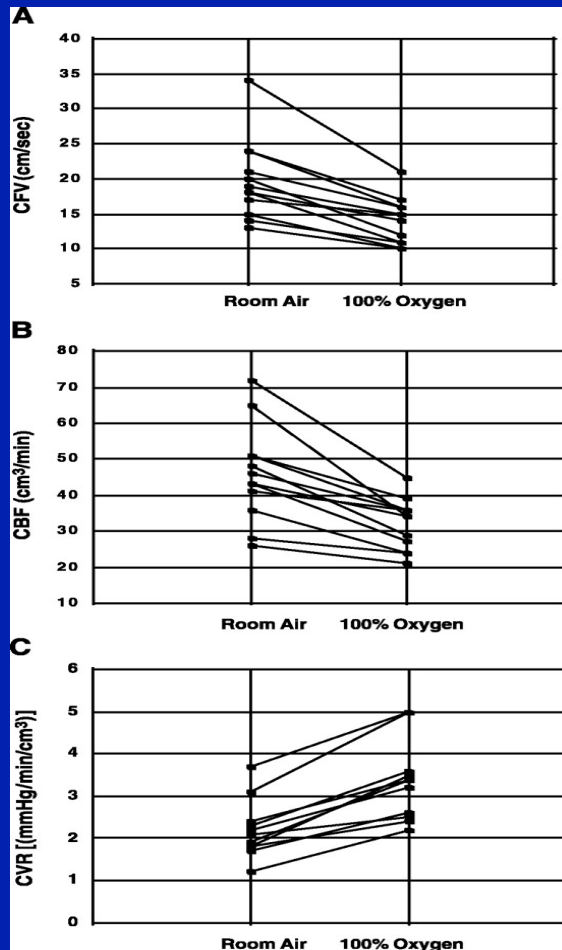
Effects of supplemental oxygen administration on coronary blood flow in patients undergoing cardiac catheterization

McNulty P H et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288:H1057-62

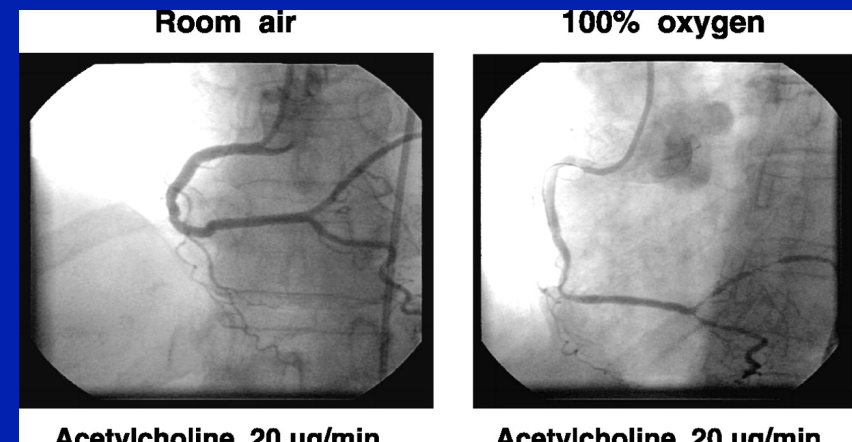
18 patients avec pathologie coronaire stable

Respiration de 100% d'oxygène par masque facial pendant 15 min :

- Oxygène augmente le flux sanguin au niveau de la microvascularisation coronaire de 40%
- Diminution du DC de 30%,
- Augmentation de la production de nitrotyrosine (marqueur des radicaux superoxyde) dans le sg veineux des coronaires

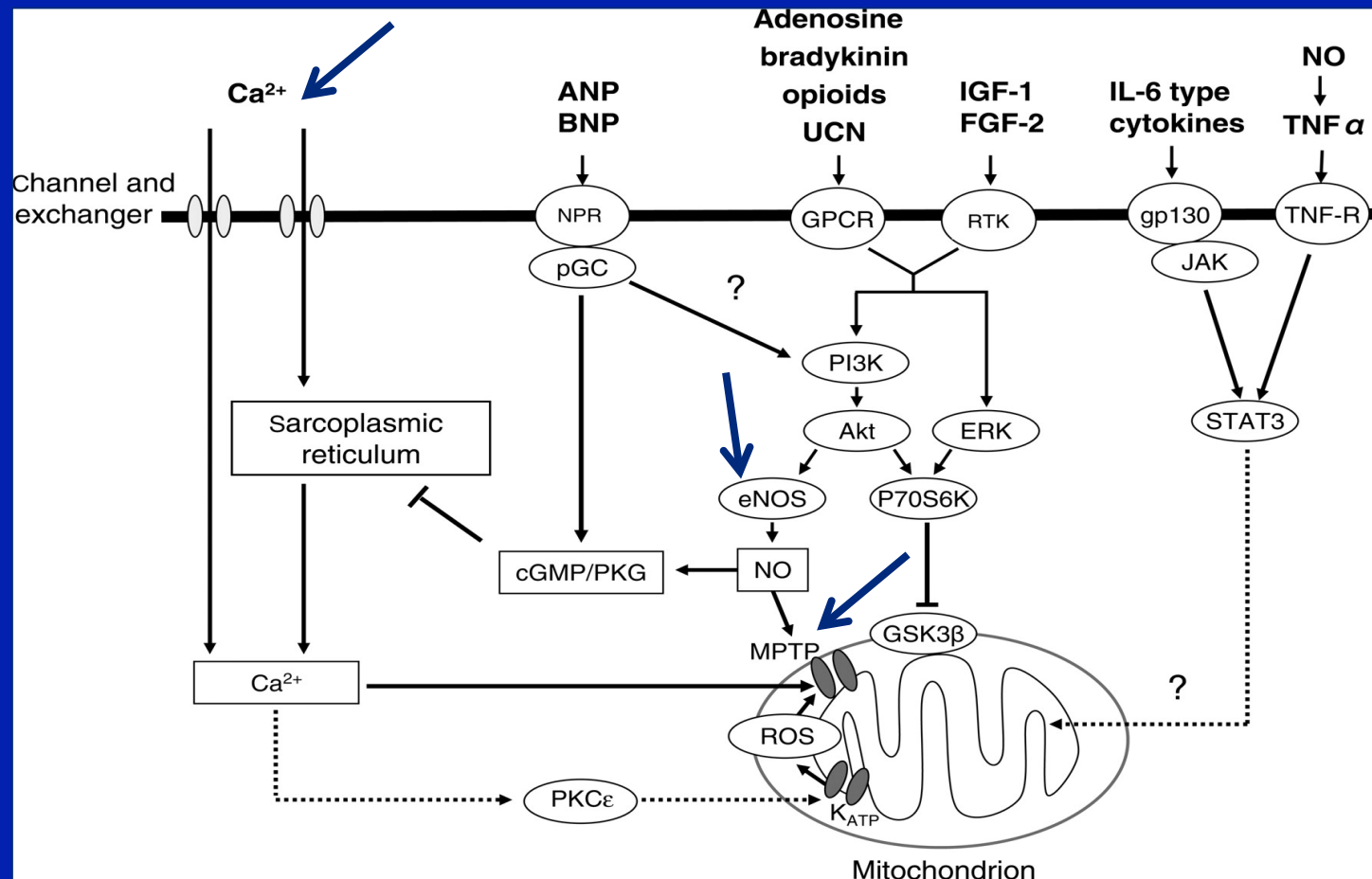


O₂ significantly blunted the CBF response to Ach (endothelium dependant vasodilator)



Hyperoxygenation augmente la resistance coronaire probablement par un mécanisme de dégradation oxydative au niveau de l'endothelium NO médié

Stress oxydatif et antioxydants : De la mitochondrie aux tissus, aux études animales !!!!



Ovize M et al. Cardiovasc Res 2010;87:406-423

Cardiovascular
Research

Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening : translation to patients

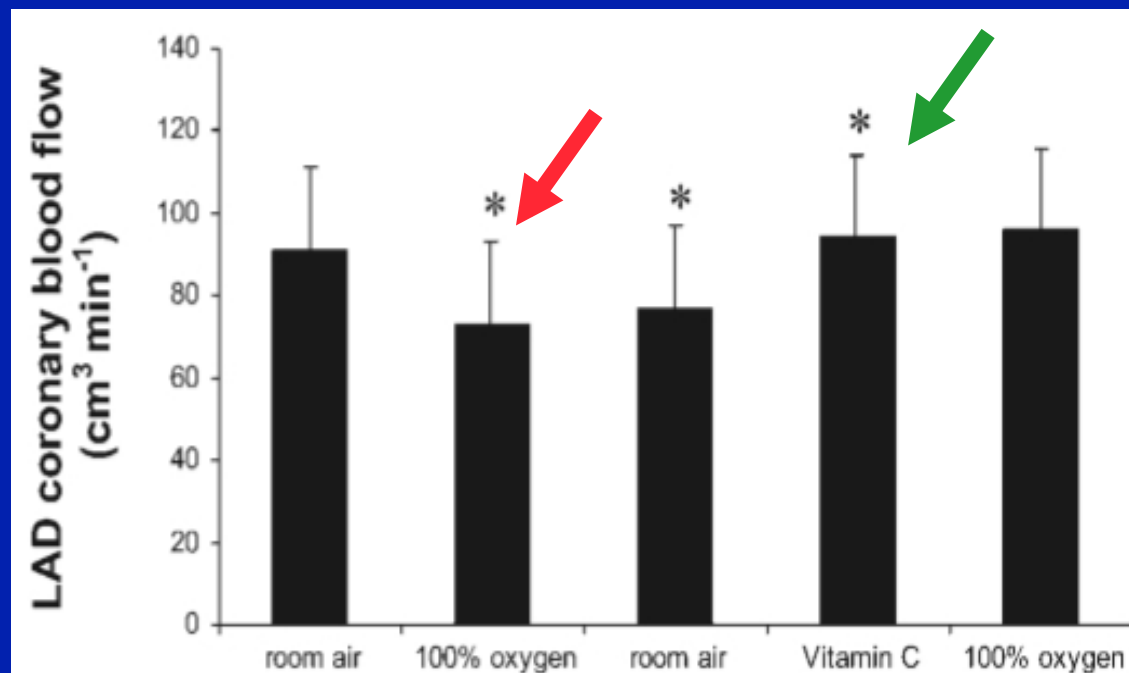
Gomez L , Cardiovascular Research, 2009

- Cyclosporine inhibiteur de l'ouverture de la mPTP
- Importance de la nécrose cellulaire induite par MPTP est variable selon l'organe : cœur, cerveau, foie
- Utilisation dans le post conditionning de l'IDM
 - Etudes chez le cœur du rat : réduction de la taille l'infarctus
 - Etudes sur le cœur humain : réduction de la taille de l'infarctus

Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease

McNulty P H et al. J Appl Physiol Physiol 2007 ;102: 2040-5

- Mesure du diamètre artériel et du débit sanguin au travers de la microcirculation coronaire
- Avant et après traitement par un antioxydant vitamine C
- Respiration en O₂ 100% : réduit rapidement le flux sanguin coronaire de 20% et augmente les résistances coronaires de 23%
- Vitamine C restore rapidement la circulation



Le flux sanguin coronaire est diminué pendant une respiration en O₂ et lié au stress oxydatif et restauré par l'administration d'antioxydant

Conclusion

- Dans l'arrêt cardiaque comme dans le syndrome coronaire aigu l'utilisation de l'O2 doit être contrôlé
 - En préhospitalier : SaO2 , A l'hôpital : gaz du sang
 - Pendant la prise en charge de l'AC :
 - » MCE mécanique , ECMO
- Besoin d'études complémentaires pour connaître le niveau d'O2 nécessaire

