

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-165

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

QUALIFICATION EN RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE

par

Sylvain LE VIOL

Né le 13 mars 1989 à Quimper (29)

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2018

**IRM CEREBRALE DE LA MORT SUBITE CHEZ LE COCHON
DANS LES PREMIERES HEURES SUIVANT L'ARRET
CARDIO-RESPIRATOIRE**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Michel SERFATY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Michel SERFATY

Membres du jury

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Michel SERFATY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Michel SERFATY

Monsieur le Professeur Vincent PROBST

Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Monsieur le Docteur Benjamin DAUMAS-DUPORT

Madame le Docteur Marion FUSELLIER

Remerciements

A Mr le Professeur Jean-Michel Serfaty, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, pour avoir encadré ce travail avec attention et bonne humeur. Merci de m'avoir accordé ta confiance. Merci pour l'ensemble de tes précieux conseils et pour ton soutien tout au long de ce travail. Crois en l'expression de ma sincère gratitude.

A Mr le Professeur Vincent Probst, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci d'y apporter votre expérience de cardiologue et votre expertise sur la mort subite. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements.

A Mr le professeur Bertrand Rozec, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre contribution dans l'élaboration de ce projet et d'y apporter votre expérience de réanimateur. Je vous prie d'agréer l'expression de mon profond respect et vous témoigne l'assurance de ma sincère reconnaissance.

A Mr le Docteur Benjamin Daumas-Duport, pour ton implication dans ce travail. Je te remercie pour ton encadrement, ta générosité et ta pédagogie au cours de mon semestre en Neuroradiologie. Ta gentillesse et ta disponibilité sont très appréciables.

A Mme le Docteur Marion Fusellier, pour ton investissement dans ce projet. Merci de m'avoir accordé ta confiance. Ce travail a été l'occasion de travailler en collaboration avec l'établissement d'Oniris et de partager nos connaissances sur l'imagerie. Trouve ici l'assurance de ma profonde reconnaissance.

À l'ensemble des radiologues du CHU de Nantes, du CH du Mans et du CH de Saint-Nazaire, pour leur sympathie et leur encadrement. A Pierre-Paul, Dean, Pierre-Marie et Axelle pour vos bons conseils en imagerie ostéo-articulaire. Vive les arthro-pâtés !

Merci Jerem pour ton apprentissage de l'imagerie digestive le mardi soir !

A Renan, Claire, Olivier et Mr Lerat (et encore Dean et PPA) pour votre accompagnement en Radio Générale et votre expertise en imagerie thoracique.

A Fred, Christophe et Franck (et encore Renan et Olivier) pour m'avoir fait découvrir la radiologie interventionnelle dans la bonne humeur !

À l'ensemble de mes co-internes de Radiologie, pour votre sympathie et votre joie de vivre. Merci aux internes de ma promotion 2013, Arnaud et Diala (TDN !), Pauline, Nicolas et Mathilde. Merci à Antoinette et Anne-Sophie pour ce stage convivial au Mans. Merci à Romain pour ce dernier stage, pour ton soutien dans la dernière ligne droite.

A mes amis Quimpérois, les JJ, Marwan, Pierre-Marie, David, Jonas, Alexandre et Yann pour votre amitié sincère.

A mes copains Brestois, Thomas et Sophie, Anthony et Marie, Sabine, François et Cécile, Marine, Cosky, Pluch, Goulvy, Youna, Critator, JP pour les soirées endiablées.

A mes potes athlètes, Ludo, Seb, Kenan, Abé, Vinc, Mich, Fanch pour les week-ends sportifs à avaler les kilomètres à l'entraînement après la semaine à la Fac.

Aux copains Nantais, Martin et Morgane, Paul et Marguerite, Antoine et Marine, Hélène, Valentine, Sylvain, Fanny et Arthur, Anne et Adrien, Lou, Olivier, Gauthier, Chloé et Dylan pour les petites soirées tranquilles depuis l'internat de Saint-Naz' !

A mes parents, pour m'avoir accompagné tout au long de mes études, avec un regard bienveillant. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, pour le soutien dans les périodes de révisions ou dans l'attente des résultats, pour les nombreux voyages et les bons moments passés ensemble sur terre ou en mer !

A ma sœur, pour ton soutien malgré la distance qui a pu nous séparer pendant les études. Je t'ai enfin rattrapée, j'ai fini !

A Papy, Mamie et Mémé, pour votre attention depuis mon plus jeune âge, pour votre humilité et votre gentillesse qui forcent le respect.

A Dominique et Delphine, pour avoir été aux petits soins depuis tout petit, ainsi qu'à Sébastien et aux enfants Clémence, Emeline et Morgan.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines et leurs enfants. Petite pensée pour Anne-Marie, Fanny et Christophe qui sont passés par là avant moi. Merci à Guy et Lise pour les hébergements à Paris (et les cocktails !) lors des différentes sessions de cours.

A ma belle-famille, Antonio et Emilia, Gérald et Itela, Vasco, Cathyline et Thiago. Merci pour vos encouragements pour la fin des études, pour votre accueil à Gouvieux ou au Portugal, pour votre générosité.

Et enfin à Anita, merci pour tout ce que tu me fais partager depuis plus de 4 ans, pour tes petites attentions au quotidien, pour les cadeaux surprises, pour tous ces bons moments passés ensembles et ce n'est que le début.

Table des matières

Membres du jury.....	- 1 -
Remerciements	- 2 -
Table des matières.....	- 5 -
Abréviations	- 8 -
Introduction	- 10 -
1. Généralités sur la Mort Subite.....	- 11 -
1.1 Définition.....	- 11 -
1.2 Epidémiologie	- 11 -
1.3 Etiologies de l'arrêt cardio-respiratoire.....	- 11 -
1.3.1 Causes cardiaques	- 12 -
1.3.1.1 Le syndrome coronarien aigu.....	- 12 -
1.3.1.2 La fibrillation ventriculaire.....	- 12 -
1.3.1.3 La tachycardie ventriculaire sans pouls.....	- 12 -
1.3.1.4 L'asystolie	- 13 -
1.3.1.5 La dissociation électromécanique	- 13 -
1.3.1.6 La bradycardie	- 13 -
1.3.2 Causes non cardiaques	- 13 -
1.4 Physiopathologie	- 14 -
1.4.1 Les étapes initiales de l'arrêt cardio-respiratoire.....	- 15 -
1.4.2 Les lésions d'ischémie-reperfusion dans l'arrêt cardio-respiratoire	- 16 -
1.4.2.1 Conséquences cellulaires de l'ischémie.....	- 17 -
1.4.2.2 Conséquences cellulaires de la reperfusion	- 17 -
2. L'accident ischémique cérébral, un modèle cinétique connu d'ischémie cérébrale -	18 -
2.1 Physiopathologie	- 18 -
2.2 Biomarqueurs en imagerie de l'AIC non reperfusé chez l'homme et sur les modèles expérimentaux	- 20 -
2.2.1 La TDM de l'AIC non reperfusé chez l'homme.....	- 21 -
2.2.2 IRM de l'AIC non reperfusé.....	- 22 -

2.2.2.1	Les séquences pondérées en diffusion dans l'AIC non reperfusé chez l'homme.....	- 22 -
2.2.2.2	Images pondérées en T2 pour l'AIC non reperfusé chez l'homme	- 23 -
2.2.2.3	IRM de l'AIC non reperfusé sur les modèles expérimentaux de cochons.....	- 23 -
2.2.3	L'impact de la circulation collatérale sur l'ischémie cérébrale au cours d'un AIC.....	- 24 -
3.	L'ischémie cérébrale après un arrêt cardio-respiratoire NON réanimé : absence de donnée.....	- 25 -
3.1	Etat des connaissances actuelles en imagerie sur le retentissement du parenchyme cérébral au décours d'un arrêt cardio-respiratoire	- 25 -
3.1.1	Les données histo-pathologiques sur l'ischémie cérébrale post ACR non réanimé.....	- 25 -
3.1.2	Les données histo-pathologiques et d'imagerie sur l'ischémie cérébrale post ACR réanimé	- 26 -
3.1.2.1	La TDM cérébrale	- 26 -
3.1.2.2	L'IRM cérébrale dans les suites d'un ACR réanimé	- 27 -
4.	Modèles expérimentaux d'ischémie cérébrale	- 29 -
4.1	Un animal pour un objectif	- 29 -
4.2	Anatomie du parenchyme cérébral du cochon	- 30 -
4.3	Anatomie vasculaire cérébrale du cochon.....	- 30 -
4.4	Modèles ischémiques cérébraux :.....	- 32 -
4.4.1	Ischémie cérébrale focale	- 32 -
4.4.2	Ischémie cérébrale globale	- 33 -
5.	Intérêts et objectifs de l'étude	- 34 -
Article	- 35 -
Abstract	- 36 -
Introduction	- 37 -
Material and methods	- 38 -
Results	- 42 -
Discussion	- 47 -

Conclusion.....	- 49 -
Discussion.....	- 50 -
1.1 Succès dans l'identification d'un biomarqueur changeant dès l'initiation de l'ischémie : baisse de l'ADC avec une inflexion à 13 minutes.....	- 50 -
1.2 Echec pour les imageries pondérées en T2 et en T1	- 51 -
1.2.1 Echec pour le T2 mapping.....	- 51 -
1.2.2 Echec pour le T1 mapping.....	- 51 -
1.3 Le point d'inflexion de l'ADC à 13 minutes est-il prédictif de l'irréversibilité de l'ischémie cérébrale ?.....	- 52 -
1.4 Succès de développement d'un modèle d'ACR chez le cochon.....	- 53 -
1.5 Echec de développement d'un modèle d'ischémie focale chez le cochon.....	- 54 -
1.6 Les limites de l'étude	- 55 -
1.6.1 Taille de l'échantillon	- 55 -
1.6.2 Pas de réanimation de l'ACR.....	- 55 -
1.6.3 Choix des biomarqueurs en imagerie.....	- 55 -
1.6.4 Absence d'histopathologie	- 56 -
1.6.5 Influence des agents d'anesthésie sur le retentissement du parenchyme cérébral post ACR	- 57 -
1.7 Développement futurs.....	- 57 -
1.7.1 Modèle d'ischémie focale.....	- 57 -
1.7.2 Définir un seuil de réversibilité	- 58 -
Conclusion	- 59 -
Bibliographie	- 61 -
Annexe 1	- 71 -
Annexe 2.....	- 72 -
Annexe 3.....	- 73 -
Serment d'Hippocrate.....	- 74 -

Abréviations

Françaises :

RCP : réanimation cardio-pulmonaire

AIC : accident ischémique cérébral

ACR : arrêt cardio-respiratoire

IRM : imagerie par résonance magnétique

SCA : syndrome coronarien aigu

FV : fibrillation ventriculaire

BPM : battements par minute

TV : tachycardie ventriculaire

ATP : adenosine-5'-triphosphate

MCE : massage cardiaque externe

RACS : reprise d'activité circulatoire spontanée

OMS : organisation mondiale de la santé

DSC : débit sanguin cérébral

PAM : pression artérielle moyenne

PaO₂ : pression artérielle en O₂

PaCO₂ : pression artérielle en CO₂

AIT : accident ischémique transitoire

TDM : tomодensitométrie

AVC : accident vasculaire cérébral

TSA : troncs supra-aortiques

TEP : tomographie par émission de positons

Anglaises :

DWI : diffusion-weighted imaging

ADC : apparent diffusion coefficient

FLAIR : fluid-attenuated inversion recovery

MCAO : middle cerebral artery occlusion

STAIR : the Initial Stroke Therapy Academic Industry Roundtable

CA : cardiac arrest

CPR : cardiopulmonary resuscitation

IS : ischemic stroke

MRI : magnetic resonance imaging

SE : spin echo

TOF : time of flight

ROI : region of interest

Introduction

La mort subite par arrêt cardiaque est un problème de santé publique majeur. Le taux de survie dans les suites d'un arrêt cardiaque est faible et les patients réanimés présentent de façon quasi systématique des troubles neurologiques irréversibles. Malgré les progrès des techniques de réanimation cardio-pulmonaire (RCP), il a été démontré que la reperfusion cérébrale entraîne des troubles neurologiques précoces et diffus, irréversibles dans la majorité des cas. Les mécanismes de constitution des lésions ischémiques cérébrales au cours d'une mort subite restent cependant mal compris. Les dommages cérébraux semblent résulter à la fois de la phase d'ischémie puis de la phase de reperfusion (1–7).

La cinétique de constitution d'un accident ischémique cérébral (AIC) a fait l'objet de nombreuses études chez l'homme et sur des modèles expérimentaux. L'imagerie, et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en particulier, utilise des biomarqueurs qui permettent de déterminer, à la phase précoce de l'ischémie, la possibilité de viabilité résiduelle du parenchyme cérébral après revascularisation. Certains biomarqueurs de résonance magnétique comme les séquences de diffusion, de perfusion et d'imagerie pondérée en T1 et en T2, peuvent donner une estimation du tissu cérébral nécrosé et de la zone de pénombre ischémique potentiellement viable après revascularisation. L'hypothèse est que le parenchyme cérébral est capable de développer de façon précoce un réseau de collatéralité lors d'un AIC et ainsi retarder l'ischémie cérébrale constituée. La perfusion qui en résulte diminuerait les modifications architecturales et physiologiques cellulaires et augmenterait la réversibilité de l'atteinte ischémique contrairement à l'anoxie globale.

Paradoxalement, les modifications spatiales et temporelles précoces du tissu cérébral après un arrêt cardio-respiratoire (ACR) non réanimé restent peu connues, notamment par la limitation de la technique. Il y a une discordance non élucidée entre la constitution de l'ischémie cérébrale territoriale d'une part et les lésions neurologiques qui résultent d'un arrêt circulatoire global d'autre part. Notre étude vise donc à développer un modèle expérimental d'arrêt cardio-respiratoire et d'accident ischémique cérébral chez le cochon, puis d'étudier et de comparer la cinétique de constitution des lésions ischémiques cérébrales en IRM sur chacun des deux modèles. L'idée sous-jacente est d'identifier s'il existe, comme chez l'homme atteint d'une ischémie cérébrale focale, un ou des biomarqueurs en imagerie permettant d'identifier une fenêtre horaire pendant laquelle l'ischémie resterait potentiellement réversible.

1. Généralités sur la Mort Subite

1.1 Définition

L'arrêt cardio-respiratoire est défini comme une cessation des contractions du myocarde et un arrêt de la ventilation. C'est une urgence médicale absolue du fait de l'arrêt de la circulation et de la disparition de la pression artérielle interrompant la perfusion des tissus. L'anoxie tissulaire induite provoque très rapidement des lésions cellulaires qui aboutissent, en l'absence de traitement, à la mort subite.

Le coma post-anoxique est un état d'inconscience causé par une anoxie globale ou ischémie du cerveau. La cause la plus fréquente d'une telle anoxie globale ou ischémie est l'arrêt cardiaque.

1.2 Epidémiologie

L'arrêt cardio-respiratoire est un enjeu de santé publique qui touche actuellement 1 pour 1500 habitants par an en France et est à l'origine de plus de 50% de mortalité par maladie cardio-vasculaire (8). Aux Etats-Unis, environ 300 000 personnes meurent chaque année par arrêt cardiaque, soit un décès sur 8 (9).

L'ACR est une urgence médicale priorisée et n'est plus considéré comme irréversible depuis 1960, date à laquelle la réanimation cardio-pulmonaire a été définie (10). Cependant, le pronostic reste sombre avec un taux de survie inférieur à 10% (11) et des séquelles neurologiques le plus souvent importantes et irréversibles (12,13). Le taux de mortalité est proche de 100% si le délai entre l'ACR et la RCP est supérieur à 10 minutes (14–18).

1.3 Etiologies de l'arrêt cardio-respiratoire

Il existe de nombreuses causes d'arrêt cardio-respiratoire qui sont largement dominées par les causes médicales cardiaques et respiratoires. Les étiologies traumatiques et intentionnelles avec les suicides par intoxication médicamenteuse volontaire ou traumatisme étant moins fréquentes.

1.3.1 Causes cardiaques

1.3.1.1 Le syndrome coronarien aigu

L'une des causes le plus fréquentes d'ACR est le syndrome coronarien aigu (SCA). Le risque d'arrêt cardiaque a été estimé entre 21 à 33% dans la première heure après le début des symptômes (19).

Ensuite, les pathologies cardiaques les plus fréquemment en cause sont les troubles du rythme :

1.3.1.2 La fibrillation ventriculaire

D'apparition spontanée ou faisant suite à une tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire (FV) est un rythme anarchique, polymorphe. La fréquence des contractions ventriculaires peut atteindre 300 battements par minute (BPM). Il existe une activité électrique sans activité mécanique, les contractions fasciculaires anarchiques des fibres myocardiques étant inefficaces pour l'éjection ventriculaire. Les organes ne sont alors plus irrigués et la perte de connaissance puis l'arrêt des fonctions respiratoires et le décès du patient surviennent.

1.3.1.3 La tachycardie ventriculaire sans pouls

C'est une tachycardie régulière (fréquence cardiaque comprise entre 100 et 250 BPM), à complexes larges, avec une dissociation auriculo-ventriculaire totale. Ce rythme ventriculaire trop rapide ne permet pas le bon remplissage des ventricules. Le débit cardiaque est alors inefficace. Parfois, la tachycardie ventriculaire (TV) assure un débit cardiaque sans pouls relativement efficace, sans toutefois générer une pression aortique suffisante. Elle peut alors entraîner une hypoperfusion cérébrale. Une TV peut dégénérer en FV de façon inconstante, plus ou moins rapidement.

1.3.1.4 *L'asystolie*

Elle correspond à l'absence totale d'activité électrique et mécanique du myocarde. Elle se traduit par un tracé plat ou ligne isoélectrique. L'asystolie survient au décours de tout trouble du rythme et de la conduction après quelques minutes sans traitement.

1.3.1.5 *La dissociation électromécanique*

C'est une inactivité cardio-circulatoire avec un découplage entre l'activité électrique partiellement organisée, l'électrocardiogramme montrant un rythme cardiaque sinusal, et l'activité cardiaque mécanique inefficace. Ce rythme évolue en rythme ventriculaire agonique avec des complexes idio-ventriculaires de plus en plus microvoltés, larges et lents. Il représente probablement la dernière activité électrique d'un cœur agonisant. Il est fréquent dans les occlusions brutales d'un tronc commun ou les embolies pulmonaires massives.

1.3.1.6 *La bradycardie*

Une bradycardie se définit par une fréquence cardiaque inférieure à 50 BPM. Elle peut correspondre à un bloc auriculo-ventriculaire complet ou un bloc sino-auriculaire avec dissociation auriculo-ventriculaire complète. Ce rythme lent entraîne une inefficacité circulatoire.

1.3.2 **Causes non cardiaques**

Elles sont dominées par les étiologies respiratoires avec un arrêt cardiaque par anoxie. On retrouve différents mécanismes :

- Obstruction totale des voies aériennes (asphyxie, noyade).
- Obstruction incomplète des voies aériennes entraînant une hypoxie, une ischémie cellulaire et un épuisement ventilatoire (inhalation de corps étranger, œdème laryngé de Quincke ou traumatisme direct).
- Troubles des échanges gazeux au niveau des membranes alvéolo-capillaires ou par atteinte directe de la commande centrale de la ventilation (dépression neurologique centrale, atteinte des centres respiratoires cervicaux au niveau des vertèbres cervicales C2).

Le reste des étiologies non cardiaques comprend les intoxications, les suicides et les traumatismes.

1.4 Physiopathologie

L'ACR est responsable à la fois d'un arrêt des échanges gazeux (arrêt respiratoire) mais surtout d'un arrêt de la perfusion tissulaire (arrêt circulatoire). L'hypoxémie résultant induit l'hypoxie, c'est-à-dire que les tissus ne reçoivent plus les nutriments et l'oxygène nécessaires à leur fonctionnement. L'hypoxie conduit à une souffrance métabolique des cellules qui ne parviennent plus à synthétiser leur adénosine triphosphate (ATP). Cela entraîne une acidose métabolique qui majore la défaillance multi-viscérale et induit la mort cellulaire. Les délais d'apparition des lésions irréversibles consécutives à l'anoxie varient selon les organes et la température ambiante (20,21) :

- 20 à 30 minutes pour le cœur (Figure 1).
- 10 minutes pour les reins.
- 60-120 minutes pour le foie.

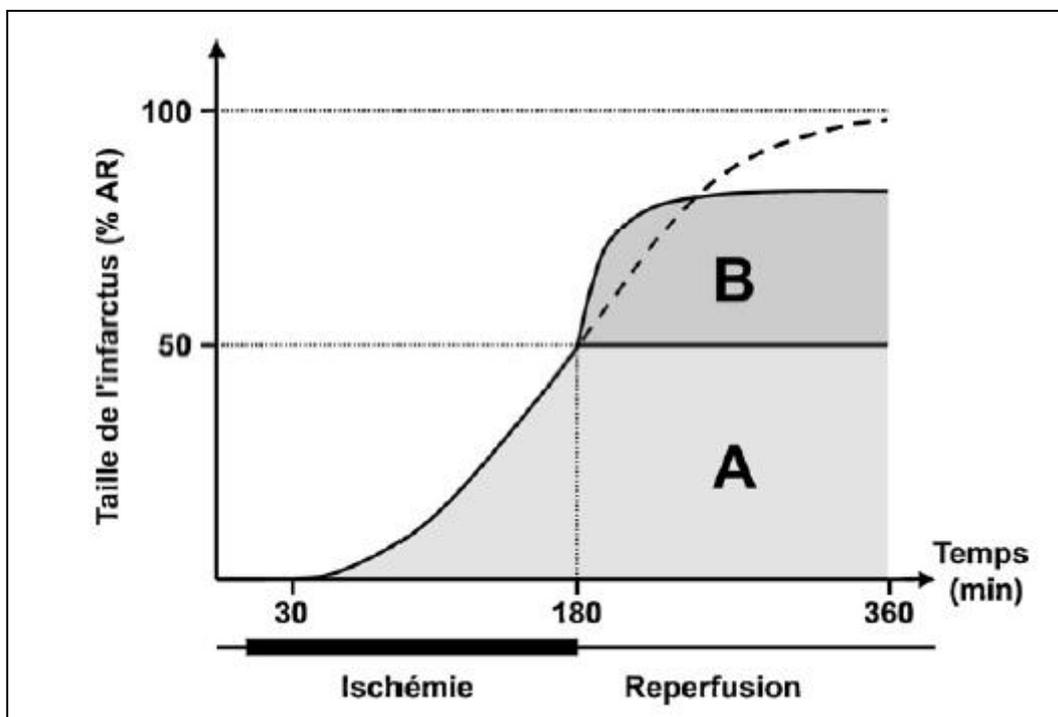


Figure 1. Cinétique d'extension temporelle de l'infarctus du myocarde (21).

1.4.1 Les étapes initiales de l'arrêt cardio-respiratoire

En 2002, Weisfeldt et Becker (22) ont proposé une séquence temporelle de la physiopathologie de l'arrêt cardio-circulatoire en 3 phases. Ce modèle concerne les ACR causés par les TV et les FV.

- La phase 1 (électrique) dure de 0 à 4 minutes après le début de l'arrêt cardiaque. L'activité électrique est désorganisée et les contractions myocardiques sont inefficaces.
- La phase 2 (circulatoire) qui dure de la 5^e à la 10^e voire la 15^e minute. Deux études randomisées ont montré qu'une RCP préalable à la défibrillation n'améliorait pas de manière significative la survie à court et moyen terme pour cette deuxième phase (23,24).
- La phase 3 (métabolique) qui commence 10 à 15 minutes après le début de l'ACR. Cette phase se caractérise par une activation importante du système de réponse inflammatoire systémique en réponse à l'ischémie, ce qui se traduit par une réaction inflammatoire généralisée destructrice.

La publication de Weisfeldt et al. (22) distingue trois phases fondamentales dans la prise en charge de l'ACR (Figure 2) :

- La période de débit cardiaque nul ou No Flow :
C'est le délai entre l'ACR et le début du massage cardiaque externe (MCE). Sauf hypothermie, c'est la durée qui va conditionner le pronostic neurologique. A chaque minute de débit cardiaque nul, le taux de survie diminue de 7 à 10%. Le seuil maximal retenu pour la prise en charge optimale d'un ACR est de **4 minutes**, délai au-delà duquel des lésions neurologiques irréversibles sont susceptibles d'apparaître. Certains auteurs parlent de réanimation cardio-cérébrale (25,26).
- La période de bas débit cardiaque ou Low-Flow :
Elle correspond à l'intervalle entre le début du MCE et la reprise d'activité circulatoire spontanée (RACS). Le débit cardiaque généré par les manœuvres de RCP permet de réduire partiellement l'hypoxie tissulaire. On considère qu'un bon massage cardiaque externe maintient au mieux 30 % de la perfusion coronaire et du

débit cérébral normal. Il y a une évolution inversement proportionnelle entre la durée de bas débit cardiaque maintenu par le MCE et la survie (27).

- La phase post-RACS :
c'est la phase thérapeutique souvent complexe qui a pour objectif de stabiliser l'état cardio-respiratoire en diminuant l'hypoxie, d'améliorer la perfusion tissulaire et de déterminer la cause de l'ACR afin de la traiter le plus précocement possible et d'éviter la récurrence.

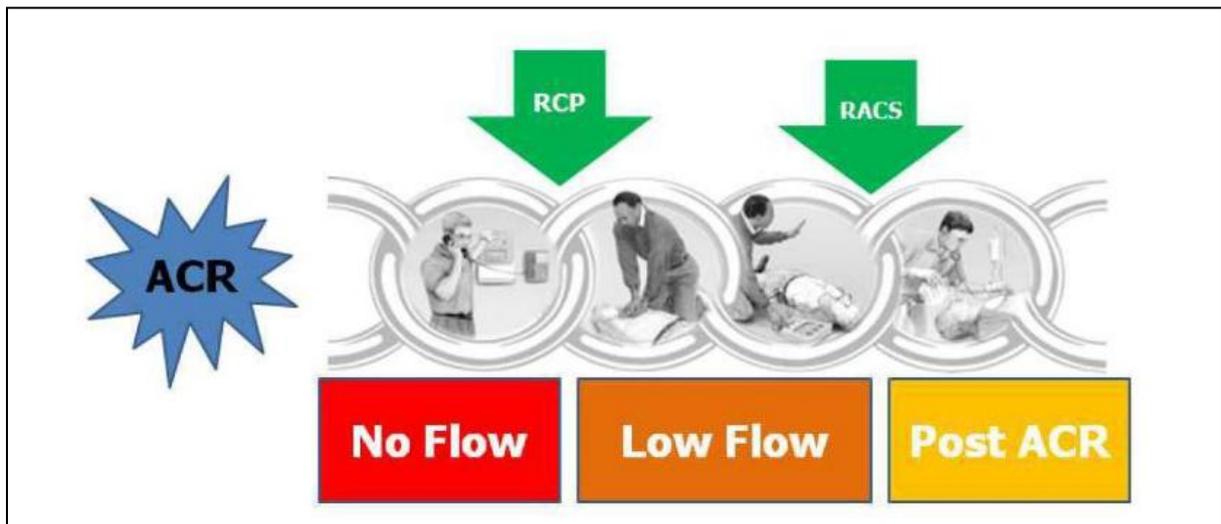


Figure 2. Les phases de la prise en charge de l'ACR (22).

1.4.2 Les lésions d'ischémie-reperfusion dans l'arrêt cardio-respiratoire

L'ischémie est définie par une réduction ou une interruption du débit sanguin dans un territoire vasculaire donné. Il y a alors une inadéquation entre les apports en oxygène et en substrats énergétiques d'une part et les besoins de la cellule pour son fonctionnement et sa survie d'autre part. Elle peut être secondaire à l'interruption complète du flux sanguin d'un organe comme dans le SCA ou l'AIC. Elle peut également être globale dans l'ACR. L'ischémie survient parfois en cas de diminution de la perfusion tissulaire en dessous d'un seuil critique. Ces ischémies surviennent dans les situations d'insuffisance circulatoire aiguë (choc septique, choc hémorragique et choc cardiogénique).

La reperfusion est définie quant à elle par la restauration du débit sanguin dans un territoire ayant subi une ischémie. La conduite actuelle est la restauration la plus rapide possible du

flux sanguin dans les organes en cours d'ischémie (21,28,29). Dans l'ACR, la précocité et la qualité du MCE vont conditionner la survie des patients. Cependant, si la reperfusion reste la seule alternative thérapeutique pour limiter les lésions cellulaires irréversibles, elle peut induire des lésions directes des membranes cellulaires et des lésions indirectes. Une réaction inflammatoire peut survenir au décours de la reperfusion et entraîner des lésions tissulaires et une altération fonctionnelle de l'organe.

1.4.2.1 Conséquences cellulaires de l'ischémie

La production d'énergie est indispensable au maintien de l'homéostasie. Pendant l'ischémie, la production de composés riches en énergie par phosphorylation oxydative, principalement l'ATP et la phosphocréatine, devient insuffisante pour assurer le métabolisme et la survie des cellules. La glycolyse anaérobie devient alors la principale source de production d'ATP de la cellule. Cependant, le rendement énergétique de la glycolyse anaérobie est beaucoup plus faible que celui de la voie oxydative. Cette glycolyse anaérobie aboutit à la production de pyruvate puis de lactate qui ne sont pas ou peu dégradés. L'accumulation de lactate, ainsi que l'hydrolyse de l'ATP produite par la glycolyse anaérobie, sont sources de protons qui vont contribuer au développement de l'acidose intracellulaire. Le pH intracellulaire va baisser dans les minutes qui suivent l'ischémie de 7,0 à moins de 6,0. Ces perturbations modifient la perméabilité cellulaire et mitochondriale et entraînent la libération de facteurs inducteurs d'apoptose (29).

Enfin, l'ischémie assure la promotion ou la répression de l'expression de gènes impliqués non seulement dans les lésions cellulaires (nécrose et apoptose) mais aussi dans les mécanismes de défense contre l'ischémie.

1.4.2.2 Conséquences cellulaires de la reperfusion

La reperfusion entraîne un apport brutal et en grande quantité d'oxygène dans les cellules qui en étaient privées. La chaîne respiratoire mitochondriale endommagée par l'ischémie ne peut maîtriser cet excès d'oxygène. Au lieu de synthétiser de l'ATP, la mitochondrie produit des radicaux libres dès les premières secondes de la reperfusion et induit des lésions directes des membranes cellulaires. De plus, ces radicaux libres participent à l'attraction et à l'activation des polynucléaires neutrophiles par l'activation de la phospholipase A2. Ils sont également susceptibles d'activer l'expression des gènes codant pour les molécules d'adhésion et les cytokines et d'activer le système du complément. L'activation des fractions

C3 et C5 du complément va promouvoir et amplifier la réaction inflammatoire locale, induire la production de cytokines (IL1, IL6, TNF- α ...), altérer la perméabilité vasculaire, induire une contraction des cellules musculaires lisses vasculaires et provoquer la libération d'histamine par les mastocytes et les polynucléaires basophiles. Enfin, l'activation des facteurs du complément va promouvoir la synthèse et l'expression des molécules d'adhésions à la surface des cellules endothéliales et induire directement des lésions membranaires (28).

Le syndrome de reperfusion post arrêt cardiaque regroupe des symptômes et des perturbations biologiques qui vont être corrélés à la durée et à la difficulté de la réanimation initiale. La défaillance cardio-circulatoire domine le tableau clinique dans les premières heures mais ce sont les lésions neurologiques anoxiques qui provoquent la majorité des décès chez les patients réanimés.

2. L'accident ischémique cérébral, un modèle cinétique connu d'ischémie cérébrale

L'accident ischémique cérébral, d'après l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), résulte de l'interruption de la circulation sanguine dans le cerveau, suite à une rupture ou une occlusion vasculaire par un thrombus. L'apport en oxygène et en nutriments est stoppé, ce qui endommage les tissus cérébraux.

2.1 Physiopathologie

L'AIC est le plus souvent secondaire à un mécanisme thrombo-embolique par occlusion d'une artère cérébrale. Plus rarement, il est de cause hémodynamique par nette diminution de la pression artérielle territoriale (sténose serrée d'amont). Quelque soit le mécanisme, l'ischémie cérébrale se constitue lorsque la pression de perfusion chute en deçà d'un certain seuil. Les systèmes de protection vis-à-vis de cette atteinte vasculaire territoriale sont :

- Vasculaire : l'autorégulation cérébrale permet un maintien du débit sanguin cérébral (DSC) par dilatation des artéioles cérébrales, elles même responsables d'une augmentation de la pression artérielle systémique.

- Métabolique : lorsque la vasodilatation ne compense plus la baisse de pression de perfusion, le DSC diminue mais il est compensé par une augmentation du taux d'extraction d'oxygène (Figure 3). Dès lors que ce mécanisme est dépassé, le fonctionnement cellulaire est à son tour dépassé. La profondeur et la durée de ces perturbations conditionnent la sévérité de l'atteinte du parenchyme cérébral et le pronostic de récupération post-reperfusion.

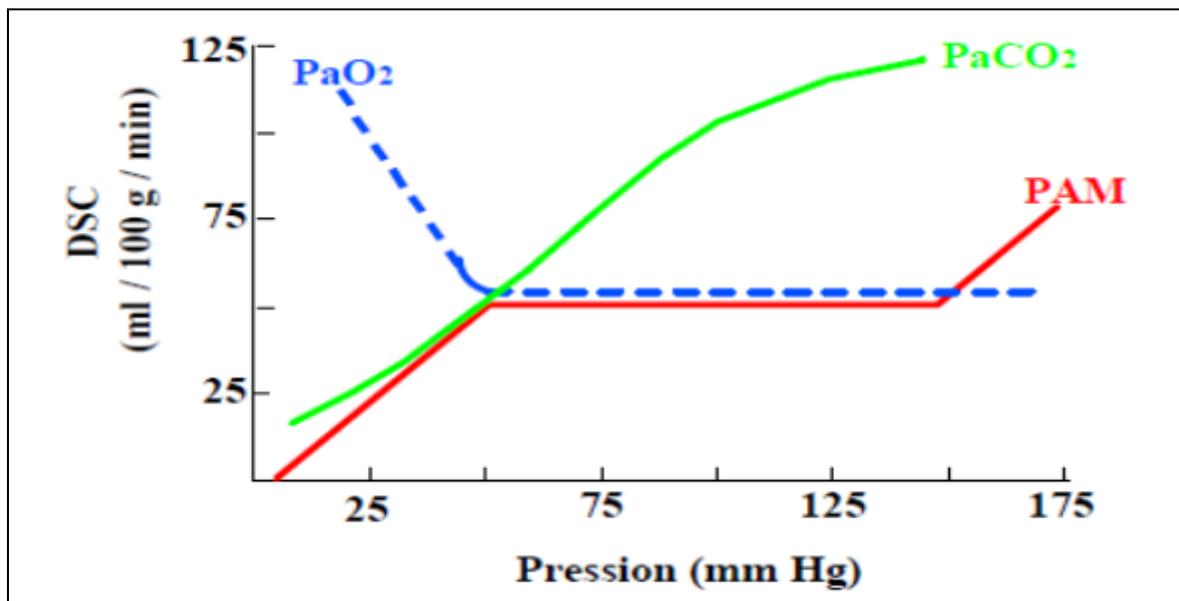


Figure 3. Autorégulation de la pression de perfusion cérébrale (pression artérielle moyenne ou PAM) en fonction des variations du débit sanguin cérébral (DSC), de la pression artérielle en O₂ (PaO₂) et de la pression artérielle en CO₂ (PaCO₂).

La gravité des lésions cérébrales secondaires à l'occlusion d'une artère cérébrale dépend de la durée de l'occlusion et des possibilités de suppléance à partir des artères cérébrales adjacentes. Une occlusion de très courte durée (inférieure à 1 heure) n'entraîne pas d'infarctus cérébral et se manifeste par un accident ischémique transitoire (AIT). En cas d'occlusion ou d'hypo perfusion prolongée, les cellules au centre de l'aire ischémique, très sensibles à l'anoxie, se nécrosent. Les cellules périphériques, pour lesquelles l'hypo perfusion est moindre grâce au réseau de suppléance collatéral, ne sont plus fonctionnelles faute de substrat énergétique. L'AIC constitue alors un noyau central de nécrose tissulaire avec en périphérie, une zone de tissu cérébral en souffrance par diminution du DSC et du taux d'extraction d'oxygène (Figure 4). Dans cette zone périphérique, les lésions hypoxiques sont potentiellement réversibles après reperfusion dans un délai allant jusqu'à 12 heures environ dans l'étude DEFUSE 2 (30) puis jusqu'à 16 heures dans l'études DEFUSE 3 (31) et 24h dans l'étude DAWN (32). C'est la « zone de pénombre ischémique » qui constitue la

cible du traitement d'urgence de l'ischémie cérébrale. Il existe alors une zone de mismatch diffusion/perfusion ou radio-clinique (30,33).

On ne peut actuellement résumer les lésions tissulaires cérébrales induites par l'ischémie aux seuls effets directs de la privation en métabolites énergétiques et en oxygène. En effet, les lésions du tissu cérébral au cours de l'ischémie sont la résultante de mécanismes complexes et variant dans l'espace et le temps.

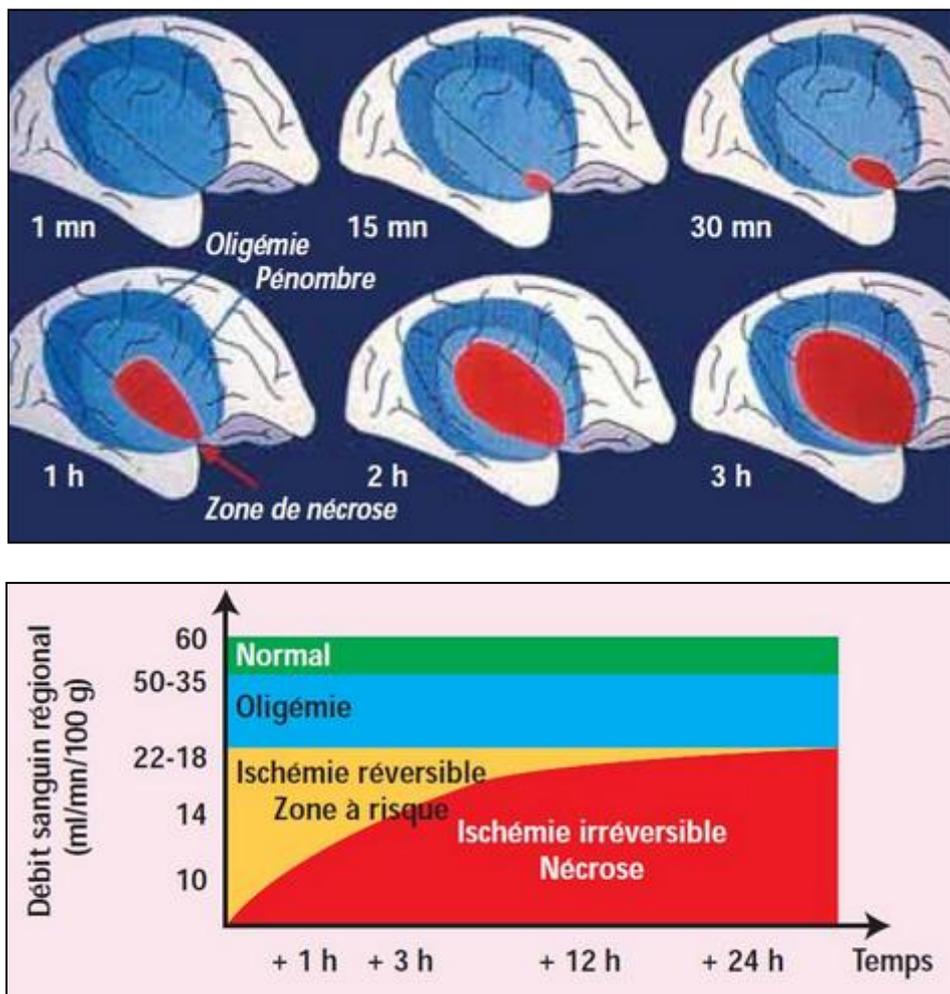


Figure 4. (34) Représentation schématique de la zone de pénombre ischémique.

2.2 Biomarqueurs en imagerie de l'AIC non reperfusé chez l'homme et sur les modèles expérimentaux

La Tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique sont tous deux d'excellentes techniques dans l'évaluation précoce des AVC ischémiques (35) . Les principaux objectifs de l'imagerie sont d'exclure les accidents hémorragiques et autres

diagnostics différentiels puis de sélectionner les meilleurs candidats pour la reperfusion chimique (fibrinolyse) et/ou mécanique (thrombectomie) en fonction de l'examen clinique, du délai d'apparition des symptômes, de l'extension du territoire infarcté, du site d'occlusion artérielle et de la zone de pénombre ischémique. La pénombre ischémique correspond à une zone d'ischémie transitoire et potentiellement réversible. Par conséquent, la progression de l'infarctus et la zone de pénombre sont très variables et résultent de l'interaction de trois facteurs majeurs: la circulation collatérale, le délai et le succès de revascularisation. L'imagerie cérébrale multimodale offre désormais, en pratique clinique, une caractérisation exhaustive de l'étendue de l'ischémie aiguë. La TDM et l'IRM sont 2 outils validés dans la prise en charge précoce des AVC ischémiques (36,37).

2.2.1 La TDM de l'AIC non reperfusé chez l'homme

Les signes précoces d'ischémie en tomodensitométrie sont (Figure 5) :

- L'hypodensité parenchymateuse systématisée s'accompagnant d'une perte de la différenciation substance blanche – substance grise, d'un effacement des sillons corticaux et d'un effacement des noyaux gris centraux.
- L'hyperdensité spontanée intra-artérielle témoignant d'une occlusion du segment artériel concerné.
- L'effet de masse se traduisant par un effacement des espaces sous-arachnoïdiens.



Figure 5. Signes précoces d'ischémie cérébrale en tomodensitométrie sans injection (infarctus cérébral sylvien droit). A. Scanner cérébral normal. B. Hypodensité systématisée au territoire sylvien (effacement partiel du noyau lenticulaire et effacement des sillons corticaux hémisphériques droits). C. Hyperdensité spontanée de l'artère cérébrale moyenne droite (signe de la sylvienne blanche).

La sensibilité de diagnostic, en TDM sans injection de produit de contraste iodé, d'un AIC précoce dans les 3 premières heures après le début des symptômes est inférieure à 20%. Les premiers signes d'ischémie cérébrale en contraste spontané apparaissent après environ une heure d'occlusion artérielle (38). La TDM en contraste spontané est moins sensible que l'IRM pour la détection des lésions ischémiques très précoces ou de petite taille (39).

2.2.2 IRM de l'AIC non reperfusé

2.2.2.1 Les séquences pondérées en diffusion dans l'AIC non reperfusé chez l'homme

L'imagerie pondérée en diffusion (DWI) et le coefficient apparent de diffusion correspondant (ADC) sont les séquences les plus sensibles pour dépister l'ischémie cérébrale, avec une sensibilité de 73 % à 92 % dans les 3 premières heures et 95 % à 100 % dans les 6 premières heures chez l'homme (40–42). Cependant, l'hyper signal diffusion peut être majoré par « l'effet T2 », c'est-à-dire la contamination des séquences de diffusion par l'hyper signal T2 de l'œdème vasogénique. La cartographie ADC n'est pas influencée par l'effet T2 et doit donc servir de référence pour l'extension de l'œdème cytotoxique. Toutefois, l'atteinte des territoires en hyper signal diffusion et en hypo signal ADC, en cas de reperfusion précoce (moins de 3 heures), peut être réversible (43–45).

Dans les AIC, l'ADC diminue précocement (de quelques minutes à moins d'une heure) en raison de la dépolarisation cellulaire et de l'œdème cytotoxique. Yoneda et al. ont décrit un hyper signal diffusion apparaissant en moyenne **39 minutes** après le début des symptômes d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez l'homme (46). D'autres études chez l'homme ont également montré que la relation entre l'ADC et le taux métabolique cérébral en oxygène n'était pas directe, hormis pour de très faibles valeurs d'ADC, et que le délai d'arrêt circulatoire devait être pris en compte dans l'interprétation du déclin de l'ADC (47). De plus, Bevers et al. ont démontré qu'au cours d'un AVC ischémique, **un ratio d'ADC (territoire occlus / parenchyme sain controlatéral) supérieur à 64% était un facteur de réversibilité après revascularisation** (48).

La diminution initiale d'ADC est suivie d'une pseudo-normalisation due à l'augmentation progressive de l'eau extra cellulaire (œdème vasogénique) entre le 3^e et le 5^e jour et enfin à une augmentation de l'ADC entre le 7^e et le 15^e jour par lyse cellulaire et nécrose.

2.2.2.2 *Images pondérées en T2 pour l'AIC non reperfusé chez l'homme*

Il est donc difficile de définir avec précision le tissu cérébral potentiellement réversible uniquement avec les séquences pondérées en diffusion. La spécificité d'une discordance entre les images pondérées en T2 d'inversion-récupération avec atténuation de fluide (FLAIR) et les séquences pondérées en diffusion, dans laquelle les images T2 FLAIR sont négatives et les images DWI positives, est respectivement d'environ 93% pour les AVC ischémiques de moins de 3 heures et 78% pour les AVC ischémiques de moins de 4,5 heures (49,50). De plus, une normalisation des séquences T2 FLAIR et ADC n'indique pas nécessairement la récupération des tissus. Une nécrose neuronale partielle peut être observée dans des régions en iso signal T2 FLAIR (51). La taille de l'infarctus déterminé histologiquement peut également être supérieure à la plage d'hyper signal T2 FLAIR sur une IRM réalisée au 7^e jour après une occlusion artérielle de courte durée. **L'hyper signal T2 FLAIR est visible plus tardivement après l'occlusion artérielle, entre 3 et 8 heures**, et se normalise entre 1 et 4 semaines par infiltration des cellules inflammatoires au sein de l'infarctus (35).

2.2.2.3 *IRM de l'AIC non reperfusé sur les modèles expérimentaux de cochons*

Røhl et al. (52) ont étudié l'évolution de l'ADC et du signal pondéré en T2, en IRM cérébrale sur des cochons, à 1 heure de l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (MCAO). Le volume d'hyper signal diffusion augmentait significativement avec le temps et il était bien corrélé à la surface lésée sur les coupes histologiques. Une heure après le début de l'AVC, le rapport ADC (lésion ischémique / côté controlatéral) était réduit à 0,81 dans les noyaux gris centraux et à 0,87 dans le cortex. Par ailleurs, ils retrouvaient un **hyper signal T2 à partir de 3 heures après le début de l'AVC**.

D'autres auteurs ont démontré que le signal ADC est corrélé au taux métabolique cérébral de l'oxygène chez le cochon (53,54). Ainsi, Sakoh et al. (53) ont montré que chez le cochon, les lésions ischémiques avec **des valeurs d'ADC supérieures à 80% de la valeur controlatérale sont potentiellement réversibles jusqu'à 6 heures** après MCAO, alors que les lésions avec **des valeurs d'ADC inférieures à 75% de la valeur controlatérale sont irréversibles 2 heures après MCAO**.

Enfin, Neimark et al. (55) ont réalisé une étude de la cinétique de l'ADC et de la perfusion du parenchyme cérébral au décours d'un AVC ischémique. Leur étude montre que chez le

cochon, la diminution de la perfusion est corrélée à la chute de l'ADC et que celui-ci atteint une **valeur seuil d'environ 66% du Baseline 3 heures après le début de l'AVC.**

2.2.3 L'impact de la circulation collatérale sur l'ischémie cérébrale au cours d'un AIC

La circulation artérielle collatérale cérébrale représente un facteur pronostic majeur dans l'accident ischémique cérébral. Les patients avec une bonne circulation collatérale, à travers le polygone de Willis ou avec des anastomoses lepto-méningées, ont un pronostic neurologique favorable (56,57). Un bon réseau de circulation collatérale augmente la taille de la pénombre ischémique, prolonge la fenêtre thérapeutique et réduit le taux de progression de l'infarctus cérébral (58). La circulation artérielle collatérale a une forte variabilité inter individuelle par rapport au nombre, à la taille, à la distribution de branches et aux capacités de compensation circulatoire (Figure 6). Les différents modèles d'ischémie cérébrale focale sont donc influencés par le degré de collatéralité. Il est d'autant plus difficile de déterminer des valeurs seuils avec les biomarqueurs utilisés en IRM pour définir une ischémie cérébrale irréversible.

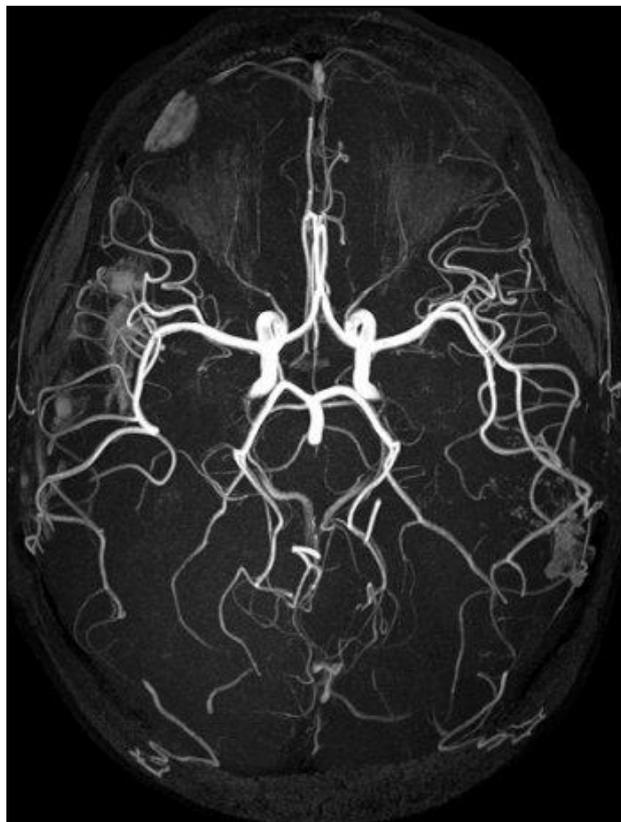


Figure 6. Séquence angio-MR axiale après injection de gadolinium montrant un polygone de Willis modal.

3. L'ischémie cérébrale après un arrêt cardio-respiratoire NON réanimé : absence de donnée

3.1 Etat des connaissances actuelles en imagerie sur le retentissement du parenchyme cérébral au décours d'un arrêt cardio-respiratoire

La TDM et l'IRM cérébrales sont devenues des outils essentiels dans le diagnostic, la prise en charge thérapeutique et le pronostic des patients présentant des lésions cérébrales aiguës dans les suites d'un ACR réanimé. Cependant, il n'existe pas de donnée en imagerie, chez l'homme ou l'animal, sur la cinétique de constitution ultra précoce des lésions ischémiques cérébrales au décours d'un arrêt cardiaque non réanimé.

3.1.1 *Les données histo-pathologiques sur l'ischémie cérébrale post ACR non réanimé*

Il n'y a pas d'étude histologique chez l'homme sur la cinétique d'apparition des lésions ischémiques cérébrales au décours d'un ACR non réanimé pour des raisons éthiques évidentes.

Chez l'animal, il existe quelques données indirectes. Une étude utilisant un modèle animal d'occlusion des troncs supra-aortiques (TSA) mais non un modèle d'ACR, démontre en histologie qu'en utilisant un protocole de réanimation spécifique (pression pulsatile et > 50mmHg pour limiter les lésions de reperfusion), il n'existe pas de lésion secondaire après 30 minutes d'ischémie (59,60). Ce résultat suggère qu'une ischémie totale de 30 minutes n'entraînerait pas de lésion cérébrale définitive, d'autant plus qu'un protocole de reperfusion classique entraîne lui un œdème et un infarctus cérébral massif, indiquant le rôle délétère majeur de la reperfusion (61) .

Ces publications soulèvent cependant deux questions :

- 1- Une occlusion des TSA est-elle équivalente à un ACR ? Ou existe-t-il une perfusion résiduelle équivalente à celle de l'AVC focal via un réseau de collatérales ?
- 2- S'il n'existe pas de perfusion résiduelle, l'ACR entraîne-t-il des dommages supplémentaires que l'occlusion seule des TSA ? (59)

3.1.2 Les données histo-pathologiques et d'imagerie sur l'ischémie cérébrale post ACR réanimé

3.1.2.1 La TDM cérébrale

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'évolution du parenchyme cérébral dans les suites de la réanimation. Torbey et al. (62) ont montré qu'un ratio substance grise-substance blanche inférieur à 1,18 au niveau des noyaux gris centraux, sur une TDM cérébrale réalisée à 48h de la prise en charge, était hautement prédictif de mortalité. Inamasu et al. (63) ont étudié les TDM cérébrales de 75 patients en coma post ACR réanimé et ont constaté que la dédifférenciation substance grise-substance blanche et l'effacement cortical sont corrélés à une évolution neurologique péjorative. Enfin, Hanning et al. (64) ont démontré que la quantification automatisée du ratio substance grise-substance blanche en TDM peut être utilisée comme un marqueur objectif indépendant du pronostic neurologique chez les patients après un ACR (Figure 7).

Ces données soulignent donc que des modifications post ACR réanimé existent en scanner. Il n'existe cependant pas de donnée étudiant uniquement l'évolution de la densité cérébrale dans les suites immédiates de l'ARC avant réanimation.

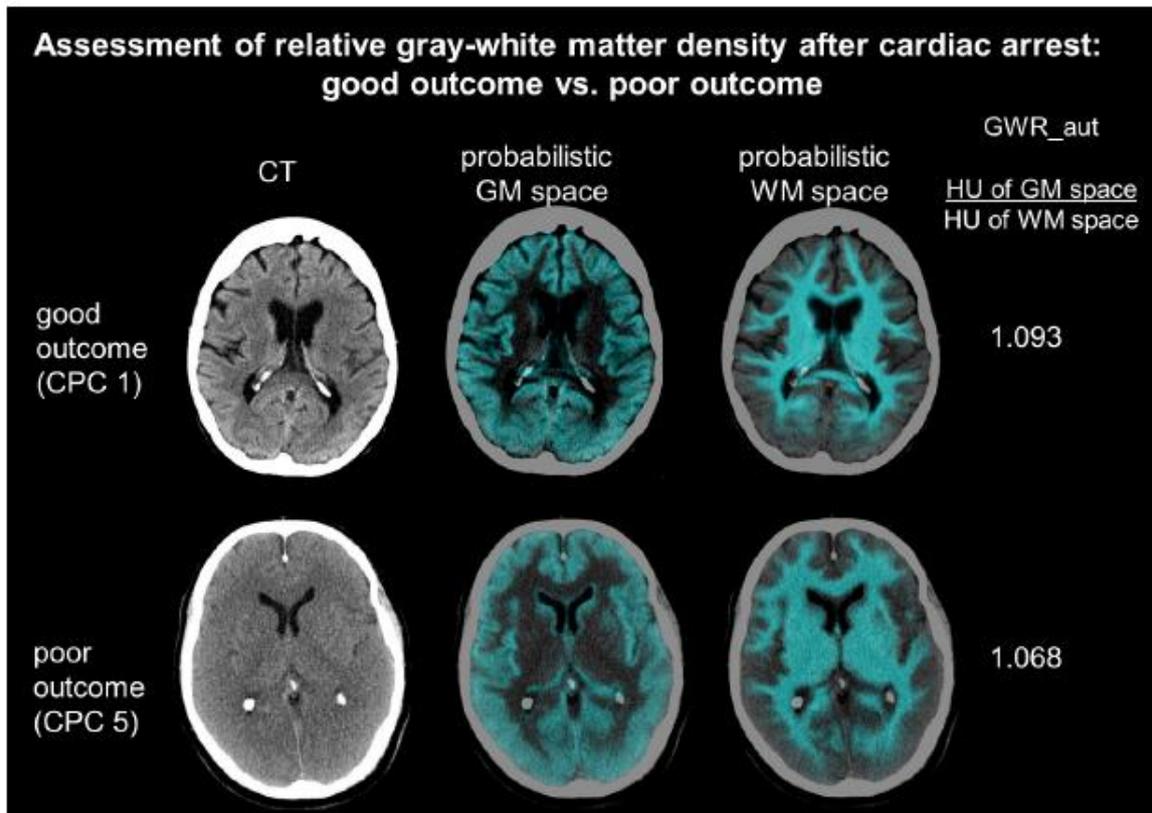


Figure 7. (64) TDM cérébrale réalisée précocement dans les suites d'un ACR réanimé. On retrouve les coupes natives à gauche, les coupes avec calcul probabiliste de la densité de la substance grise (GM space) au milieu et les coupes avec calcul probabiliste de la densité de la substance blanche (WM space) à droite. Ces reconstructions automatiques permettent de calculer le rapport des Unités Hounsfield de la substance grise sur la substance blanche. Le ratio est un marqueur indépendant du pronostic neurologique.

3.1.2.2 L'IRM cérébrale dans les suites d'un ACR réanimé

.3.1.2.2.1 Chez l'homme

Plusieurs études (65–67), dans lesquelles des IRM cérébrales ont été réalisées chez des patients comateux post ACR réanimés, révèlent que les anomalies corticales étendues sur les séquences ADC et T2 FLAIR, sont associées à un mauvais pronostic neurologique (Figure 8).

Wijdicks et al. (65) rapportent une restriction de diffusion des lobes frontaux et pariétaux, du cervelet, du thalamus et de l'hippocampe. Une étude rétrospective menée par Wu et al. (68) sur 80 patients a montré que l'ADC de l'ensemble du parenchyme cérébral était plus bas chez les patients avec un mauvais pronostic neurologique. Dans une autre étude prospective ayant inclus 51 sujets, Wijman et al. (69) retrouvent que 86 % des patients chez qui l'ADC

était inférieur à $650 \times 106 \text{ mm}^2/\text{s}$ sur au moins 10 % du volume cérébral ne retrouvaient pas conscience. La même étude a montré que la restriction de diffusion était maximale entre le 2^e et le 5^e jour post ACR et que la restriction de diffusion du ruban cortical, plus fréquente dans les lobes temporaux et occipitaux, ainsi que dans le putamen, était en faveur d'un pronostic neurologique défavorable. Toujours d'après Wijman et al. (69), le délai optimal pour estimer le pronostic neurologique en IRM avec les séquences ADC se situe entre 49 et 108 heures après l'ACR.

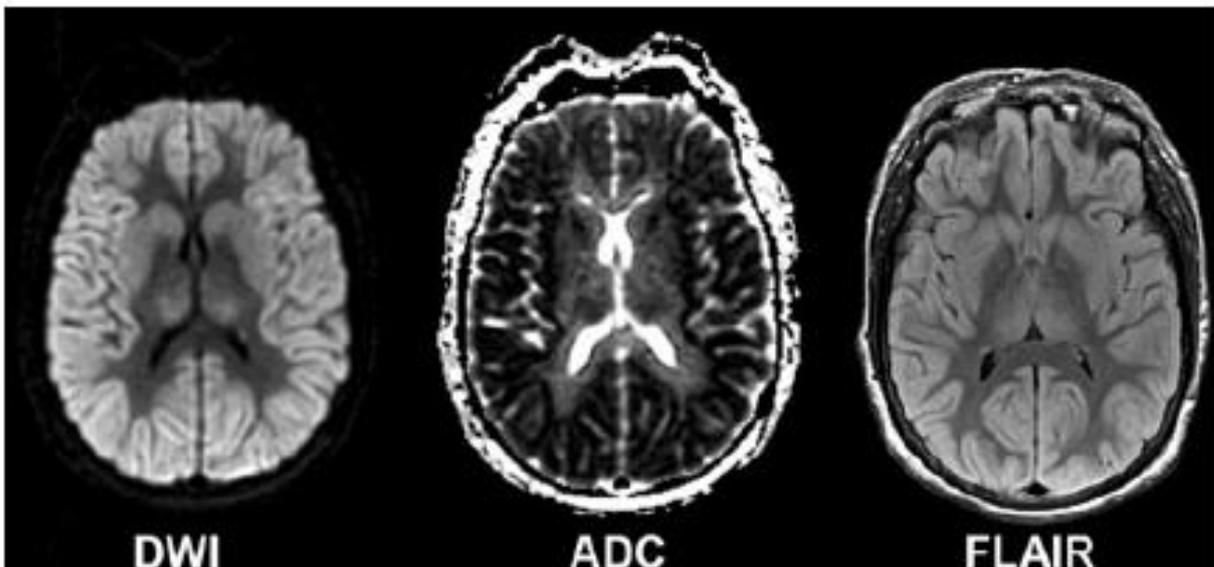


Figure 8. (70) IRM cérébrale réalisée chez une femme de 50 ans, 81 heures après un ACR sur fibrillation ventriculaire, ressuscité après 18 minutes de réanimation par MCE. 72 heures après l'évènement, elle n'avait aucune réponse motrice à la stimulation nociceptive et les réflexes du tronc cérébral étaient présents. Les séquences DWI, ADC et FLAIR retrouvaient une restriction de diffusion et un hyper signal T2 de l'ensemble du cortex et des noyaux gris centraux.

.3.1.2.2.2 Sur modèle expérimental animal

Liu et al. (71) ont développé un modèle d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire sur le chien. La durée moyenne de l'arrêt avant réanimation était de 3 minutes. Le parenchyme cérébral était ensuite étudié en IRM avec des séquences en pondération de diffusion. Après réanimation, ils ont démontré que l'ADC diminuait à J1 ($765.8 \pm 82.5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) et à J3 ($770.4 \pm 59.4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) par rapport au Baseline ($855.8 \pm 43.4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Tang et al (72) ont évalué l'effet de l'hypothermie sur l'œdème cérébral au décours d'un ACR chez le cochon. L'IRM cérébrale était réalisée dans les premières 72 heures après la restauration de la circulation spontanée à la suite d'une fibrillation ventriculaire de 8 minutes. Pour les animaux en hypothermie et en normothermie, ils ont observé une chute de l'ADC

maximale après 6 heures dans les noyaux gris, les lobes frontaux et pariétaux. Au-delà, ils ont décrit une croissance progressive de l'ADC dont la valeur restait inférieure à celle avant l'ACR.

Ces résultats chez l'homme et le cochon soulignent l'intérêt de la diffusion avec l'ADC comme biomarqueur pronostic de récupération après ACR, mais n'apportent pas d'information quant à la dynamique de l'ischémie avant la réanimation.

4. Modèles expérimentaux d'ischémie cérébrale

4.1 Un animal pour un objectif

Plusieurs modèles animaux ont été utilisés pour l'expérimentation sur l'ischémie cérébrale focale ou globale afin d'étudier la physiopathologie et d'évaluer les thérapies neuro-protectrices. Malgré les contraintes techniques et les limites éthiques, les modèles animaux sont très importants pour l'étude de la pathogénèse de l'ischémie cérébrale et l'analyse des conséquences thérapeutiques. Le choix de l'animal est complexe car il doit tenir compte de plusieurs paramètres (73).

Depuis le début des années 1980, le modèle animal traditionnellement utilisé pour l'ischémie cérébrale est l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne chez le rat (74). Cependant, les stratégies thérapeutiques neuro-protectrices efficaces sur ces modèles expérimentaux n'ont pas constamment montré de bénéfice chez l'homme. Ceci peut s'expliquer par des variabilités inter spécifiques de la physiologie cérébro-vasculaire. En effet, le cerveau des rongeurs est lissencéphalique et représente environ un millième du cerveau humain avec des proportions différentes de substance grise et substance blanche (environ 60 % de substance blanche chez l'homme et les autres espèces gyrencéphaliques et 10 % chez les espèces lissencéphaliques comme le rat). La STAIR (The initial Stroke Therapy Academic Industry Roundtable) a recommandé l'utilisation de modèles animaux de grande taille comme le cochon pour tester les stratégies de recanalisation endo-vasculaire (75). Les cochons ont été décrits comme d'excellents modèles animaux d'expérimentation pour la recherche médicale cérébrale en raison de leur similitude biologique avec l'homme (76).

4.2 Anatomie du parenchyme cérébral du cochon

Les cochons sont une alternative aux primates et aux rongeurs en raison de leurs similitudes anatomiques et physiologiques avec les humains (Figure 9). Le cerveau du cochon est gyrencéphalique, seulement de 7,5 fois plus petit que le cerveau humain, et est composé de plus de 60% de substance blanche (77).

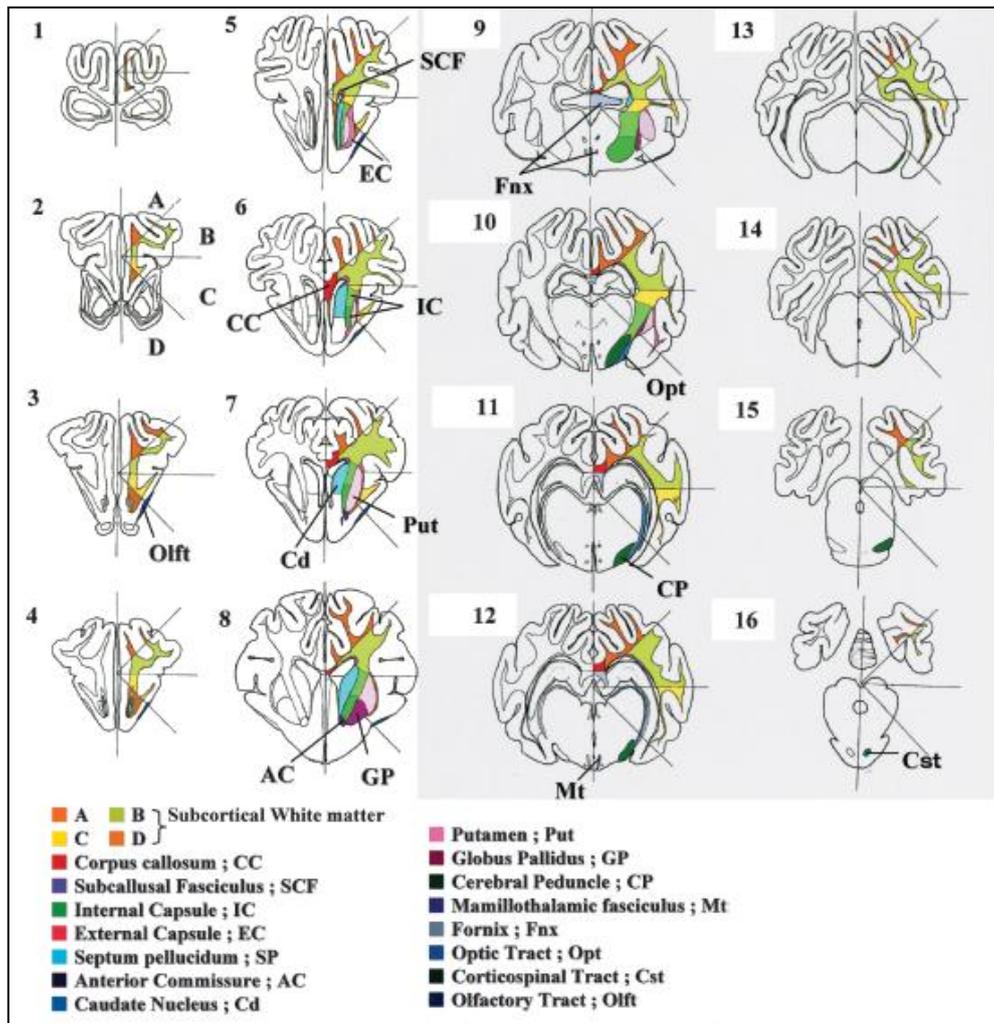


Figure 9. (78) Schéma anatomique en coupes transversales de l'anatomie cérébrale du cochon

4.3 Anatomie vasculaire cérébrale du cochon

Le cochon présente une anatomie familière avec des caractéristiques histo-pathologiques et clinico-pathologiques en rapport avec l'apport neuro-vasculaire. Les cochons, comme d'autres grands animaux, ont l'inconvénient d'avoir un réseau carotidien avec de multiples collatéralités. L'artère carotide commune naît de l'arche aortique et se divise en proéminente

artère carotide externe et en artère pharyngienne ascendante. Cette dernière alimente un réseau micro-artériolaire, le rete mirabilis, également alimenté par des branches collatérales de l'artère carotide externe et par l'artère pharyngienne ascendante contro-latérale. Il se prolonge par les artères carotides internes intra crâniennes droite et gauche alimentant le polygone de Willis avec l'artère basilaire.

Le rete mirabilis, décrit angiographiquement par Burbridge et al. (79), de par le très faible calibre des branches artériolaires et le réseau de branches collatérales, est un obstacle au cathétérisme des artères cérébrales moyennes par voie carotidienne. Cette variante anatomique est également présente chez d'autres mammifères, tels que les chats, les chèvres, les chiens, et les moutons.

L'artère basilaire naît de la réunion des artères vertébrales naissant elles-mêmes des artères sub-clavières. La différence importante entre les cochons et les humains est que l'artère communicante postérieure chez le cochon a un calibre comparable à l'artère carotide interne avec un très bon système de communication entre la vascularisation cérébrale antérieure et postérieure (Figures 10 et 11).

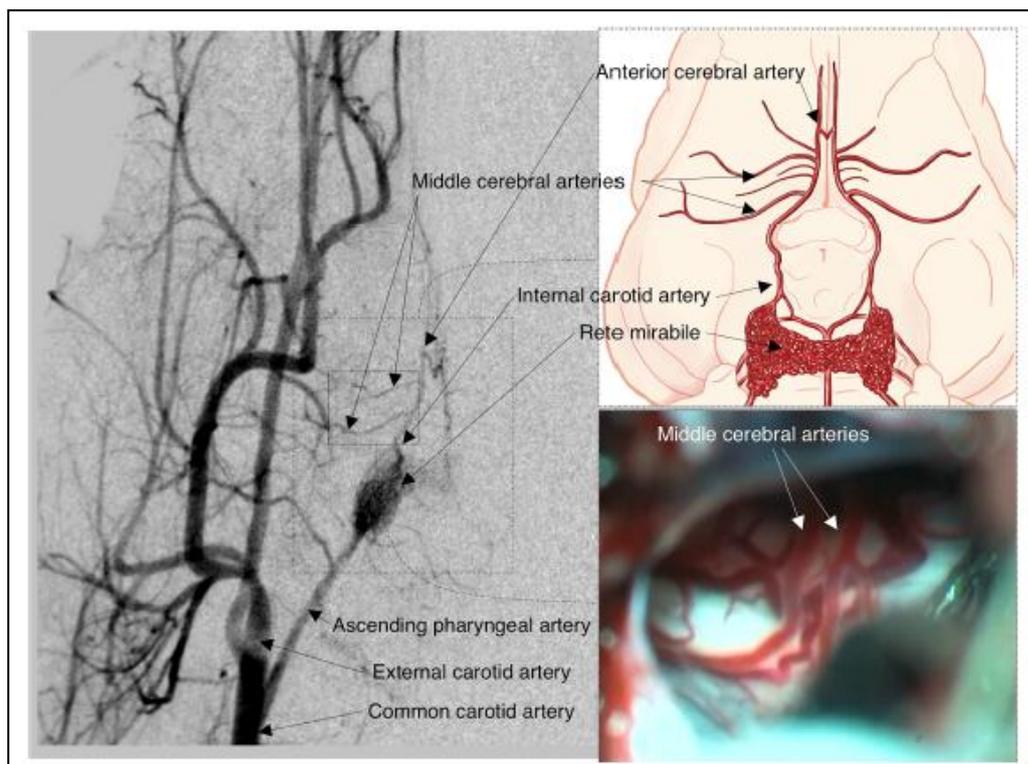


Figure 10. (77) Schéma anatomique, série angiographique et vue chirurgicale du réseau anastomotique artériel cérébral chez le cochon. Le schéma et la vue angiographique montrent un réseau de petits vaisseaux bilatéraux inter connectés, le rete mirabilis, alimenté par l'artère pharyngienne ascendante et se prolongeant par les artères carotides internes intra crâniennes.

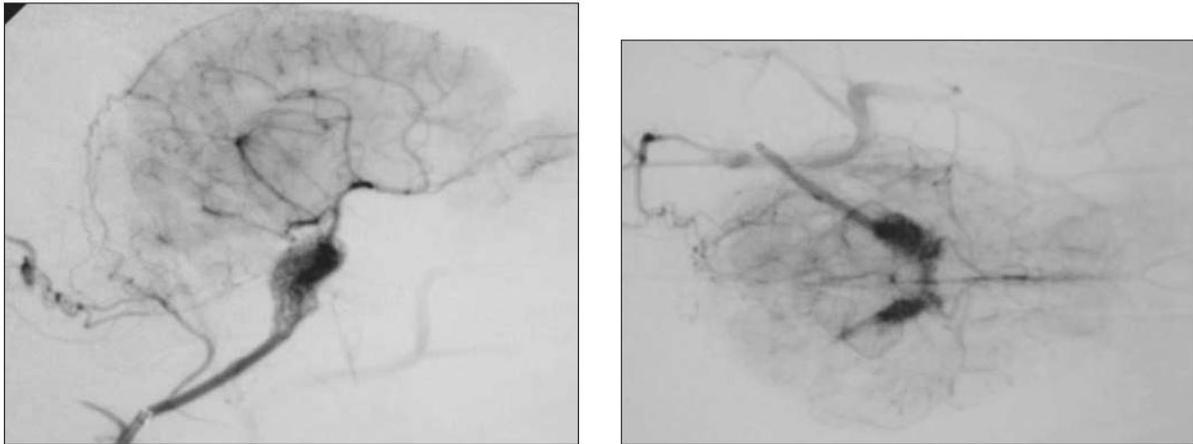


Figure 11. (79) Séries angiographiques de l'artère pharyngienne ascendante chez le cochon.

4.4 Modèles ischémiques cérébraux :

4.4.1 *Ischémie cérébrale focale*

Chez le rat, l'occlusion unilatérale de l'artère carotide commune et/ou l'occlusion intraluminaire de l'artère carotide interne sont des procédures classiques pour induire une ischémie cérébrale focale par voie endo-vasculaire. La transition de la modélisation des ischémies cérébrales focales des rongeurs aux grands mammifères comme le cochon est toutefois limitée par le rete mirabilis.

Arikan et al. (77) ont montré que l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne par voie chirurgicale fronto-temporale chez le cochon est un modèle satisfaisant d'ischémie cérébrale avec des caractéristiques physiopathologiques proches de l'homme. Cependant, l'abord chirurgical implique une préparation spécifique et impose de nouvelles contraintes éthiques. Par ailleurs, Rink et al. (80) ont démontré la possibilité de déclencher une ischémie cérébrale focale par occlusion endo-vasculaire de l'artère cérébrale moyenne chez le chien, dont les caractéristiques anatomiques cérébrales sont très proches du cochon (Figure 12). Pour cela, ils ont cathétérisé l'artère basilaire via l'artère vertébrale, puis à l'aide d'un microcathéter, ont cathétérisé l'artère cérébrale moyenne via la communicante postérieure la plus accessible. Cette méthode semble peu invasive et efficace pour provoquer un AVC ischémique sur le grand animal.

Comme sur le chien, nous souhaitons développer un modèle animal d'ischémie cérébrale focale par occlusion de l'artère cérébrale moyenne via le réseau vertébro-basilaire.

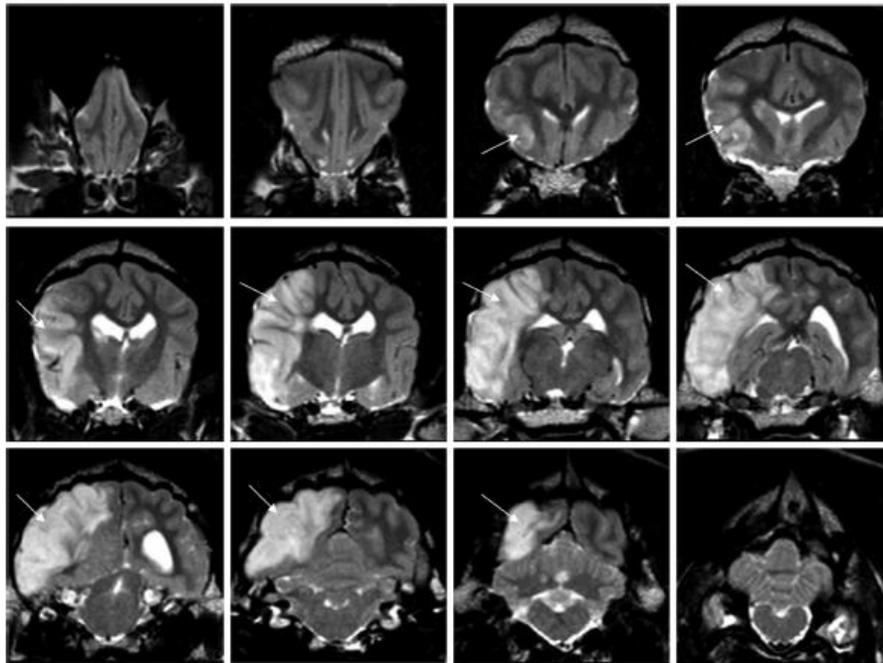


Figure 12. (80) coupes coronales IRM montrant un hyper signal T2 systématisé au territoire de l'ACM droite à 24h de l'occlusion de l'ACM par voie endo-vasculaire avec un abord artériel basilaire chez le chien. Les coupes coronales montrant un œdème cortical (flèche) sont ordonnées du cortex antérieur (en haut à gauche) au cortex postérieur (en bas à droite).

4.4.2 Ischémie cérébrale globale.

Des modèles d'ischémie cérébrale globale ont été largement utilisés chez les grands mammifères car les variables physiologiques sont relativement similaires à celles de l'homme dans l'ACR (81). L'induction d'une fibrillation ventriculaire est une méthode recommandée et validée pour déclencher un arrêt cardiaque sur modèle animal, en particulier sur les grands animaux. Elle peut être réalisée à l'aide d'une électrode bipolaire placée dans le cœur droit (82) ou en délivrant un courant électrique trans-thoracique (83). L'induction de la fibrillation ventriculaire est une méthode de choix car c'est celle qui est la plus proche des conditions physiologiques de l'arrêt cardiaque chez l'homme. Comme alternative, l'ischémie cérébrale globale peut être réalisée par l'occlusion des quatre vaisseaux (carotidiens et vertébraux) ou des 2 vaisseaux carotidiens avec induction d'une hypotension (84). Cependant, ces 2 méthodes imposent des contraintes techniques qui ne sont pas compatibles avec la réalisation d'une IRM précoce au décours de l'ACR. Nous souhaitons développer un modèle d'ACR par méthode endo-vasculaire avec embolisation de l'artère coronaire gauche.

5. Intérêts et objectifs de l'étude

L'arrêt cardio-respiratoire est un problème de santé publique avec un taux de mortalité très élevé et des conséquences neurologiques le plus souvent irréversibles et profondes chez les patients réanimés. Les protocoles de réanimation et les outils diagnostics et pronostics de l'état neurologique sont en perpétuelle évolution. Cependant, le pronostic neurologique après un ACR reste péjoratif et les mécanismes de constitution précoce des dommages cérébraux sont difficilement analysés.

Les modalités d'imagerie, et l'IRM en particulier, sont des outils d'exploration désormais indispensables en recherche clinique car ils permettent une approche non invasive, morphologique et fonctionnelle, répétée dans le temps, avec une résolution spatiale et temporelle satisfaisante.

L'ischémie cérébrale focale au cours d'un AVC est un modèle ischémique connu, dont le pronostic neurologique est variable en fonction du délai de prise en charge et des modalités de traitement. Des études ont montré un bénéfice de la revascularisation chimique par fibrinolyse puis mécanique par thrombectomie jusqu'à 24 heures après le début des symptômes chez des patients qui présentent une dissociation radio-clinique avec une zone de pénombre ischémique.

Il semble intéressant d'établir, comme pour l'AIC, un modèle d'ischémie cérébrale au cours d'un ACR afin d'explorer la cinétique de constitution des lésions ischémiques. L'idée sous-jacente est d'identifier s'il existe, comme chez l'homme atteint d'une ischémie cérébrale focale, un ou des biomarqueurs en imagerie permettant d'identifier une fenêtre horaire pendant laquelle l'ischémie resterait potentiellement réversible. Si un tel biomarqueur existe et si nous arrivons à démontrer une viabilité au-delà des 4 minutes admises comme durée limite au-delà de laquelle des séquelles apparaissent dans les suites d'un ACR réanimé, cela ouvrira la porte au développement de nouvelles méthodes de réanimation post ACR. Pour cela, l'approche expérimentale sur modèle animal est indispensable. Le grand animal comme le cochon, de par sa constitution gyrencéphalique, les propriétés physiopathologiques neurologiques et la taille du parenchyme cérébral, semble être un modèle adapté pour l'ischémie globale et focale.

L'objectif de notre étude expérimentale est donc de développer un modèle animal d'ACR et un modèle d'ischémie focale chez le cochon, puis d'étudier et de comparer la cinétique de constitution des lésions ischémiques cérébrales en IRM sur chacun des deux modèles.

Article

CEREBRAL MRI OF SUDDEN DEATH IN PIG IN THE FIRST HOURS FOLLOWING CARDIO-RESPIRATORY ARREST

Le Viol S¹, Trutt L², Fusellier M^{3,4}, Touzot-Jourde G^{4,5}, Dumas-Duport B⁶, Leclère B², Serfaty JM^{1,7}

¹ *Department of Diagnostic Cardiac and Vascular Imaging, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Hôpital G et R Laënnec, Boulevard Jacques-Monod - Saint-Herblain - 44093 Nantes Cedex 1, France.*

² *Public Health Department, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Saint-Jacques Hospital, 85, rue Saint-Jacques, 44093, Nantes Cedex, France.*

³ *Department of Diagnostic Imaging, CRIP, National Veterinary School (ONIRIS), 44307 Nantes, France.*

⁴ *INSERM, UMR 1229, RMeS, Regenerative Medicine and Skeleton, Université de Nantes, ONIRIS, Nantes F-44042, France; Department of Diagnostic Imaging, CRIP, National Veterinary School (ONIRIS), Nantes F-44307, France.*

⁵ *Department of Anesthesia and Analgesia, National Veterinary School (ONIRIS), Nantes F-44037, France.*

⁶ *Department of Neuroradiology, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Hôpital G et R Laënnec, Boulevard Jacques-Monod - Saint-Herblain - 44093 Nantes Cedex 1, France.*

⁷ *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, UMR1087, l'institut du thorax, Nantes, France.*

Abstract

Purpose: to determine the kinetics of occurrence of cerebral ischemic lesions in MRI after cardiac arrest without resuscitation in pigs.

Methods: 6 pigs (32-38 kg) were anesthetized and monitored before performing a pre-interventional brain 1.5T MRI. Cardiac arrest was then obtained by left coronary artery occlusion by endovascular method. Brain MRI sequences were repeated over time immediately after left coronary artery embolization and PaCO₂ less than 16mmHg. DWI with ADC and T2-mapping sequences were performed during a maximum of 3 hours for the first 3 animals. T1-mapping, T2 mapping and DWI sequences for the 3 following animals. Seven ROIs were registered, manually drawn including grey and white matter, and the delay between cardiac arrest and measurement was recorded. Statistical analyses are based on mixed linear models

Results: cardiac arrest was induced in the 6 pigs with a MRI start time delay of 110.0 ± 55.0 s, maximum exam duration of 3.5 hours and an average MRI analysis of 123.5 ± 58.0 min. There was no significant difference in T1-weighted, T2-weighted and DWI signal evolution depending on the animal or anatomical region. There was a rapid ADC drop with an inflection point after 13.2 min, IC_{95%} = [12.1 ; 14.4], with ADC reaching 66.8% of its initial value. ADC dropped 22.44 mm²/s every minute during the first step and it was much lower during the second phase with an ADC drop of 0.13 mm²/s every minute.. There was no significant T1 and T2 signal change over time.

Conclusion: ADC in pigs drops rapidly after unresolved CA reaching an inflection point at 66.8% of its initial value 13.2 min after CA. Whether this delay describes the ultimate limit of non-reversible necrosis needs to be demonstrated. It is however hopeful for the prospects of care and recovery of neurological faculties after resuscitation.

Key words: cardiac arrest; sudden cardiac death; brain MRI; diffusion; DWI; ADC

Conflict of Interest

None of the authors have any conflict of interest related or unrelated to the study to disclose.

Introduction

Sudden death from cardiac arrest (CA) is a major public health problem and is responsible for more than 50% mortality from cardiovascular disease (8). The survival rate following cardiac arrest is low (11) and resuscitated patients almost irreversibly present neurological disorders (12,13). Despite advances in cardiopulmonary resuscitation (CPR) techniques, it has been shown that cerebral reperfusion leads to early and diffuse neurological disorders that are irreversible in the majority of cases 4 minutes after CA (85). In contrast, in the cerebral ischemic stroke (IS) it is possible to recover brain tissue without any damage in the early hours, probably due to subtotal ischemia related to a very-low but non-zero perfusion from collaterals as demonstrated by CT (86). Brain cell modifications in IS can be identified with magnetic resonance imaging (MRI) as early as one hour after the onset of ischemia using diffusion weighted sequences and 4.5 hours after the onset of ischemia using T2 FLAIR (which detects cerebral edema) (49). It is currently accepted that once FLAIR becomes positive cerebral parenchyma can no longer be fully recovered. There is therefore a window of 4.5 hours to intervene therapeutically for optimal results.

In cardiopulmonary arrest, cerebral perfusion is nil. The maximum time allowed for resuscitation for cell recovery without sequelae is 4 minutes (25,26). However, some articles suggests in pig experiments that it might possible to extend this delay without sequelae, if specific resuscitation strategy are used that potentially reduce the effects of reperfusion (59,60). Indeed, it has been shown that brain damage results from both ischemia and reperfusion and that brutal reperfusion aggravates the deleterious effects of cerebral ischemia potentially lowering the maximum delay of resuscitation after cardiopulmonary arrest without sequelae (1–7). Unfortunately, there is no histologic nor imaging data that assesses the evolution of cerebral ischemic tissue in the first minutes or hours following cardiopulmonary arrest. It is therefore unknown whether brain tissue might still be viable 4 minutes after cardiopulmonary arrest and before resuscitation.

The objective of this work is to evaluate by MRI the dynamics of ischemia after cardiopulmonary arrest in order to identify whether there is, before any reperfusion and beyond 4 minutes, a window suggesting a possible cell viability and thus possible recovery without sequelae. Similar to ischemic stroke, our hypothesis is that a time window exists with a positive diffusion and negative FLAIR that may correspond to a period of residual viability of brain parenchyma.

Material and methods

Experimental procedure and ethic statement

The study protocol was approved by the French Ministry of Agriculture and by the ethics committee of the Pays de La Loire Region (Ethical number APAFIS 6176), and procedures were performed in the accredited Centre of Research and Pre-clinical Investigations at the National Veterinary School of Nantes. All animal care is in compliance with the 2011 NRC Guide for the care and use of laboratory animal. Six 32-38 kg female large white landrace cross pigs were acclimated for 48 hours before anesthesia. Pigs were kept under general anesthesia for the entire duration of the experiment and did not experience any pain or distress.

Anesthetic protocol

Animals were immobilized by an intramuscular injection of ketamine (10 mg/kg), midazolam (0,5 mg/kg) and methadone (0,5 mg/kg). Intravenous access was achieved by insertion of a 20-gauge cannula in a superficial vein (auricular or cranial abdominal vein). Anesthesia was deepened with propofol (1-2 mg/kg to effect) to allow orotracheal intubation and maintained with isoflurane (ETiso of 1.8-2.1%) in oxygen delivered in a circle rebreathing system. Controlled ventilation was instituted to maintain normocapnia (EtCO₂ of 35-40 mmHg) with a rate of 12-18 breaths per minute and a tidal volume of 10-15 ml/kg. Intravenous lactated ringer solution was administered from anesthesia induction to the time of death at a rate of 5 ml/kg/h. Monitoring included ECG, invasive blood pressure with a 20-gauge catheter in the saphenous artery, pulse oxymetry with a tongue sensor, respiratory gas measurement (CO₂, O₂, Isoflurane) with a portable multi-parameter monitor (GE Datex Ohmeda S5 Compact Patient Monitor). Depth of anesthesia was assessed using classical signs of myorelaxation like absence of palpebral reflex and lack of jaw tone as well as unresponsiveness to surgical stimulation and adjusted to maintain a stable plane of anesthesia and normotension.

Experimental cardiac arrest protocol

The animals were transferred to the angiography suite after preliminary MRI. Cardiac arrest was obtained by massive left coronary artery occlusion by endovascular method. Femoral artery access was obtained by using 5 French sheath (Terumo™). The animals were administered 1,000 units of heparin. A 4-French JKL intra-arterial catheter (JudkinsLeft 4F, Cordis™, Miami, FL) with a hydrophile wire 0.035 (Terumo, Tokyo, JPN) was advanced into the left coronary artery ostium by scopic control. Arteriography allowed for documentation of stability of the catheter into coronary circulation before attaching the sheath to the skin with

suture wire. The pigs were then transferred inside the MRI before embolization of the left coronary artery with gelitaspon (Curaspon®) was blindly performed.

MRI analysis

A pre-interventional MRI was performed with a 1.5T scanner using a dedicated head coil (Siemens, Munich, DE) after general anesthesia induction. The imaging plane of interest was a transversal section perpendicular to a line connecting the splenium and genu of the corpus callosum including all encephalon and posterior fossa. We performed before CA a 3D T1 SE (Spin Echo) sequence for anatomical identification, a 3D TOF (Time Of Flight) to explore the Willis circle, a DWI sequence with ADC, T2-mapping and T1-mapping sequences to respectively measure the T2-weighted and T1-weighted brain parenchyma signal. We chose a DWI sequence with the following parameters (TR : 3000ms, TE1 : 82ms, TE2 : 128ms, FOV 240 x 240mm, slice thickness : 5mm, 17 slices, duration 4'44) in order to reduce the acquisition time and to have a better temporal resolution on the successive MRI acquisitions. The ADC was calculated from the DWI sequences with the coefficients $B = 0 \text{ mm} / \text{s}^2$ and $B = 1000 \text{ mm} / \text{s}^2$. Similarly, the T2-mapping sequence had the following parameters (TR : 2170ms, TE1 : 24ms, TE2 : 48ms, TE3 : 72ms, TE4 : 96ms, TE5 : 120ms, FOV : 260 x 260 mm, slice thickness : 5mm, 17 slices, duration 3'43) and-T1 mapping the following parameters (TR : 15ms, TE : 1.7ms, FOV : 260 x 260 mm, slice thickness : 3mm, 28 slices, duration 2'53) to limit the acquisition time.

Immediately after left coronary embolisation and cardiac arrest (defined by PaCO₂ less than 16 mmHg), initial scans were acquired as soon as possible (average time until the first acquisition: 110.0 ± 55.0 s) and scanning continued up to 3 hours maximum (mean duration : 123.0f ± 58.1 min).

For the first 3 animals after CA, we repeated two DWI sequences then DWI and T2-mapping sequences during a maximum duration of 3 hours. For the following 3 animals after cardiac arrest, we repeated a cycle of three T2-mapping sequences + DWI + T1-mapping sequences during a maximum duration of 3 hours.

The T1-mapping and T2-mapping sequences are quantitative measurement sequences of the T1 and T2 signal whose data have been calibrated with a MRI phantom. The latter contained tubes whose measurements ranged from 301ms to 1530ms for T1 and from 48.8ms to 290.2ms for T2. The data measured with the present MRI and the parameters of selected T1 and T2 sequences were in agreement with the phantom's own data.

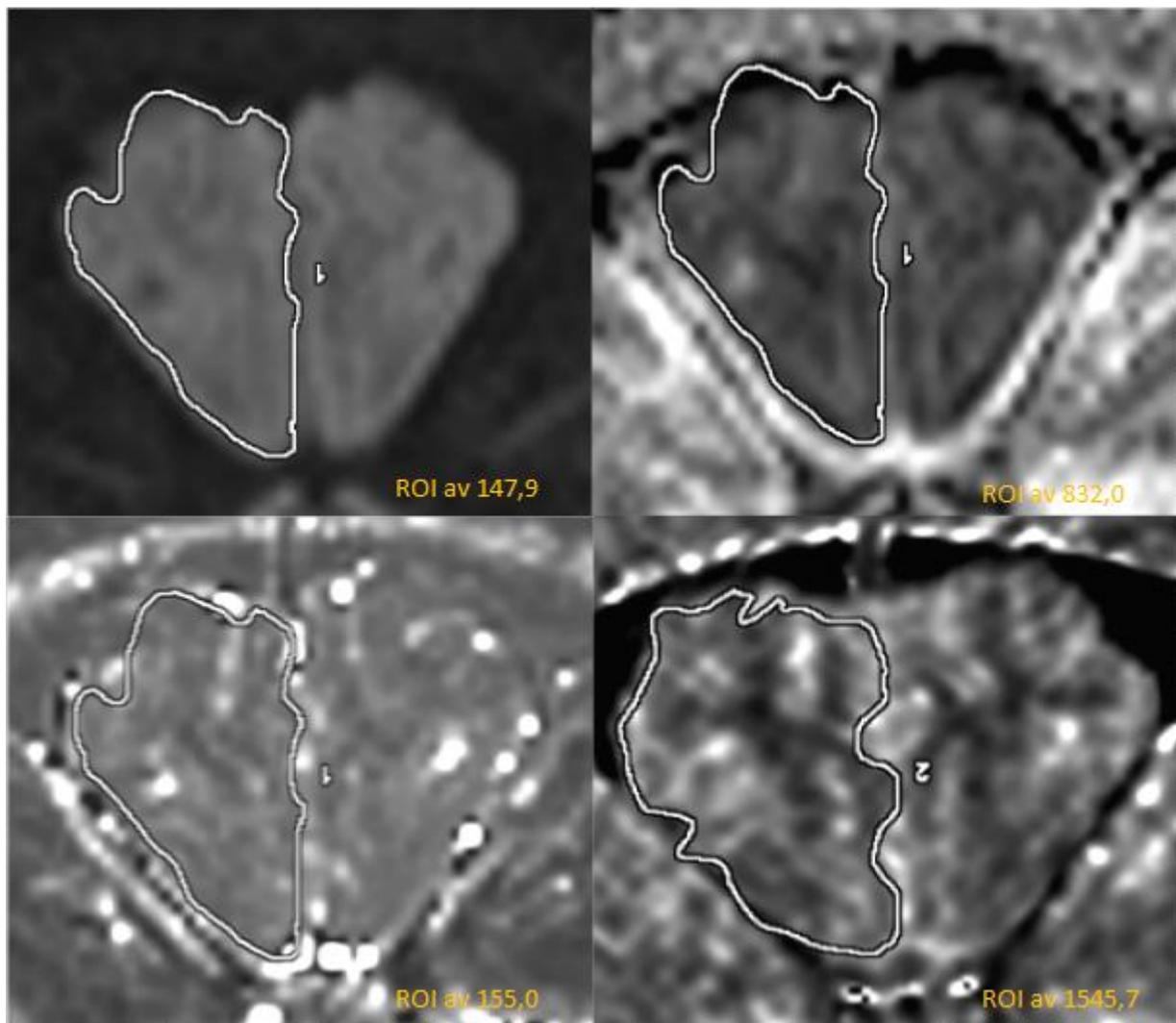


Figure 1. Measurement of successive ROIs on the DWI (upper left corner), ADC (upper right corner), T2 mapping (lower left corner) and T1 mapping (lower right corner) sequences in the right frontal lobe before cardiac arrest in the pig 5.

Data analysis

Seven regions of interest (ROI) were manually drawn in the right hemisphere and the posterior fossa: 5 supra tentorial (frontal, parietal, temporal, occipital lobes and thalamus) and 2 infra tentorial (cerebellum and brainstem). The ROIs included grey and white matter, and were copied from one sequence to another (Figure 1). For each ROI, we measured ADC, T2-mapping and T1-mapping signal intensity and also the delay between the cardiac arrest and each acquisition was recorded (Figure 2).

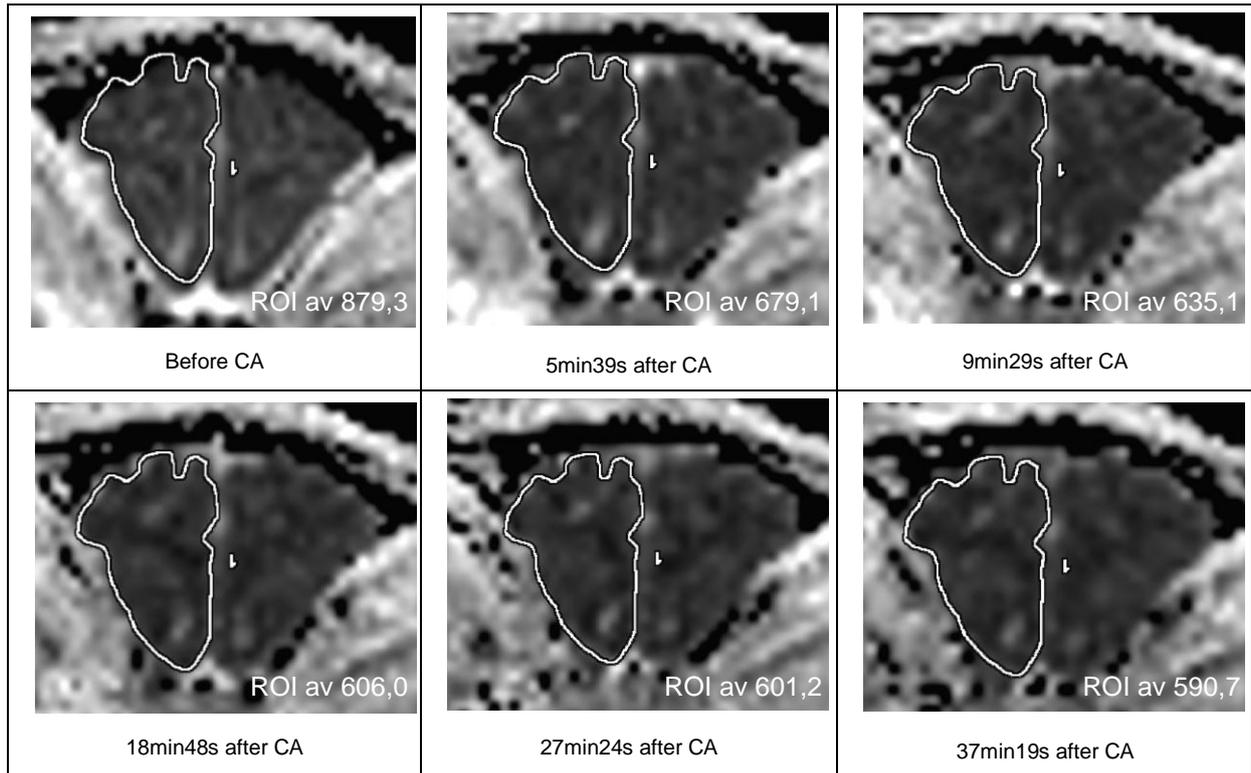


Figure 2. Successive ADC ROI measurements in the right frontal lobe after cardiac arrest in the pig 3. Time to start for each acquisition as well as the average of the measured ROI are indicated. We note a quickly ADC drop with values starting to stabilize after few minutes.

Statistical analysis

Data measured for each animal on the different MRI sequences and the 7 ROIs are displayed on different graphs whose curves have been plotted by non-parametric locally weighted smoother scatterplot. We applied a linear segmented model without random effect then a linear mixed segmented model for ADC, T2 and T1 measurements. These mixed linear models add the random effects of animals and brain ROI localizations. Mixed models choice is based on Akaike information criterion and they were calculated with R© software. Quantitative values were compared by Student test. A p value of 0.05 or lower was considered significant.

Results

Summary of the six pig experiments is shown in Table 1. Left coronary artery was successfully occluded (as confirmed by the immediate decline of PaCO₂) in all pigs. The minimum and maximum time of MRI scanning respectively was 1h03min for pig 3 and 3h30min for pig 1. The mean time of MRI scanning was 123.5 ± 58.0 min and the mean delay between cardiac arrest and the first scan was 110.0 ± 55.0 seconds. For the first three pigs, we performed an average of 7.8 DWI and 7.1 T2-mapping acquisitions per hour and for the following 3 pigs, we performed an average of 3.9 DWI, 10.8 T2 mapping and 3.9 T1-mapping acquisitions per hour.

Table 1. Summary of Experiments.

Pig	Number of DWI/ADC acquisition	Number of T2 mapping acquisition	Number of T1 mapping acquisition	Time of exam (minutes)	Time between CA and first scan (seconds)
1	25	23		210	165
2	15	14		118	90
3	9	8		63	105
4	5	13	5	65	90
5	7	19	7	115	180
6	10	30	10	170	30

DWI and ADC

The Figure 3 shows the results of the ADC measurements over time for each anatomical region. It should be noted that the decreasing logarithmic curve profiles of the ADC sequences are similar for different animals and different anatomical regions. There was a rather rapid ADC drop in the first few minutes following cardiac arrest until an inflection point and then a much slower signal drop in the first few hours.

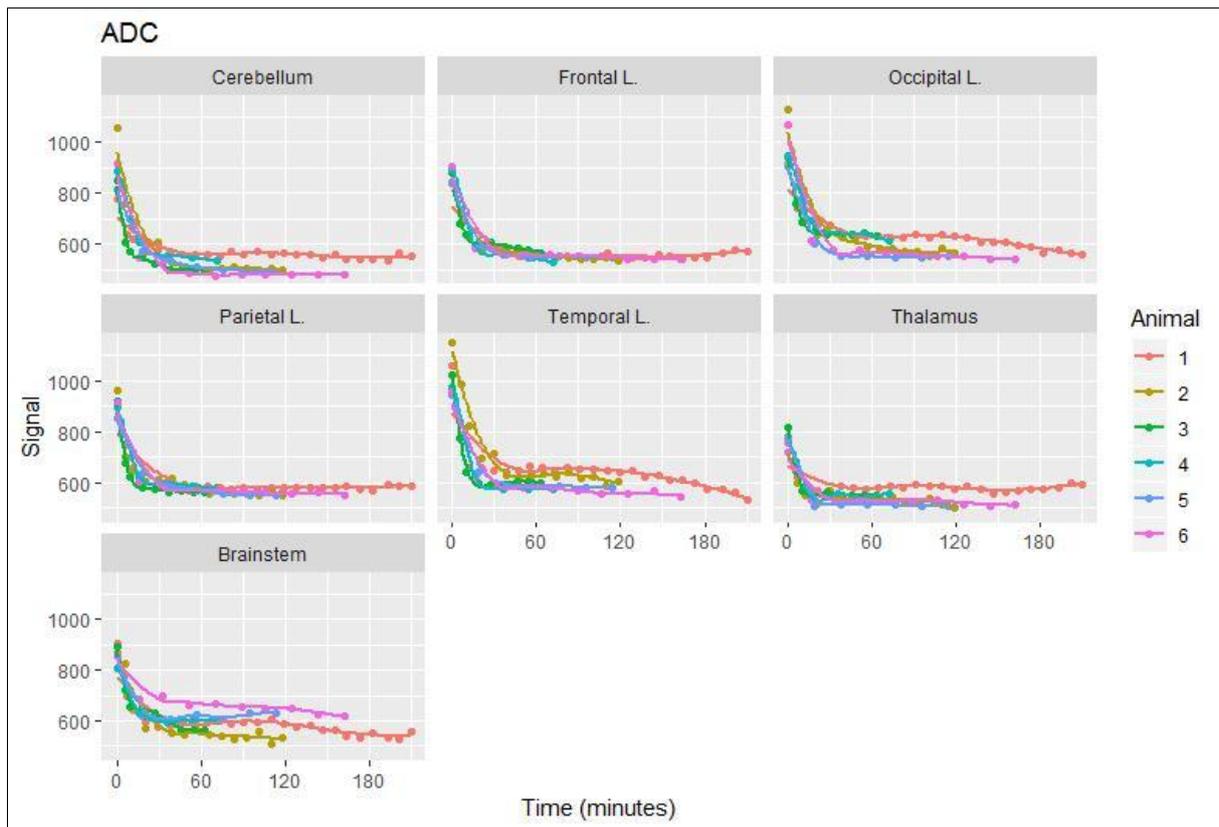


Figure 3. Graphs of ADC evolution in the different cerebral infra- and supra-tentorial regions for the 6 pigs.

The Figure 4 illustrates the set of ADC measurements on the different anatomical regions of the 6 pigs. The resulting linear mixed segmented model makes it possible to define a curve composed of 2 segments. The first segment corresponds to a rapid signal drop of 22.44 mm²/s every minute and the second segment corresponds to a weak decreasing curve and a loss of signal of 0.13 mm²/s every minute. This linear mixed segmented model makes it possible to estimate the delay between CA and the point of inflection at the meeting of the two segments. In our study, we calculate an inflection of the curve at 13.22 min, IC95% = [12.1 ; 14.4] after CA. This period corresponds to an ADC value of 596.46 mm²/s that represents an ADC ratio ischemic brain/non ischemic brain of 66.8%. The random effects due to the animal and the cerebral localization have mainly effect on the ordinates: starting points of the different curves but a common evolution, whatever the animals or the brain ROI localizations. There is no significantly different slope from animal to animal.

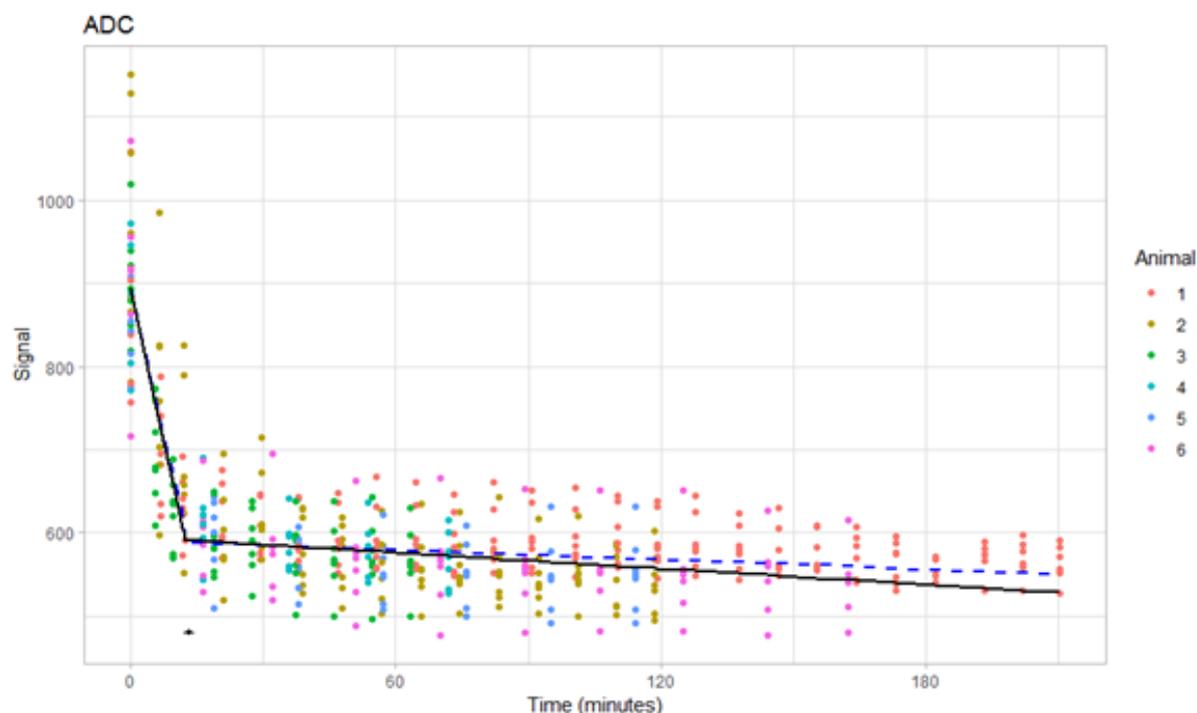


Figure 4. Graph of the ADC evolution for the 6 pigs with a linear mixed segmented model analysis. The blue dotted curve translates the segmented simple linear model and the black curve the segmented linear mixed model. The black dot at the bottom left of the graph depicts the inflection point at 13.22 min IC95% = [12.1 ; 14.4].

Table 3. Results of linear mixed segmented model with random effects of different animals and different brain ROI localizations (black curve on Figure 5) for ADC.

Fixed Effects		Estimate	95%CI	
Constant		893.12***	[834.16 ; 952.09]	
gp		-297.79***	[-338.92 ; -256.66]	
Time		-24.44***	[-26.16 ; -22.73]	
gp:Time		24.13***	[22.41 ; 25.84]	
Random Effects				
Group	Name	Variance	(SD)	Cor.
Localisation	(Intercept)	4,810.01	(69.35)	
	Time	0.03	(0.17)	-1.00
Localisation.1	gp	1,217.89	(34.90)	
Animal	(Intercept)	1,166.49	(34.16)	
Animal.1	gp	1,396.94	(37.38)	
Residual		1,052.00	(32.43)	
Model Fit				
Observations			497	
Groups :				
Localisation			7	
Animal			6	
AIC			4,968.25	

Note: *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

T2 weighted imaging

Average T2-weighted signal before CA was 147.8 ± 22.4 ms. ROI measurements on T2-mapping sequences were globally stable over time for each animal and each anatomical region after CA. Moreover, the graph resulting from the analysis using a linear mixed model does not show significant effect of time on T2-weighted signal, including taking into account the random effects due to the animal and the brain ROI localization, $p < 0.01$ (Figure 5 and Table 4). Each series starts from its own level (random effect of the animal and the localization on the ordinate at the origin) without T2-weighted signal evolution. The set of measurements being rather heterogeneous and without significant T2-weighted signal change, it is not possible to determine in order to specify a threshold delay beyond which we observe an increase of the signal in T2.

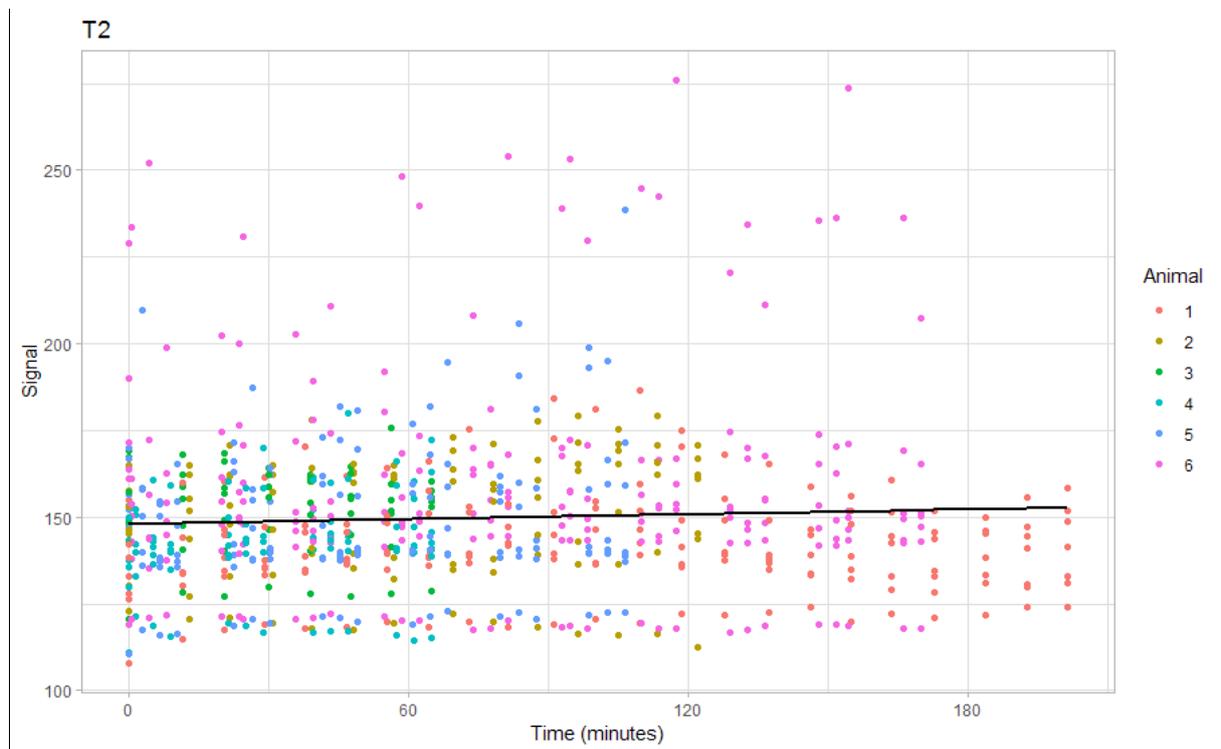


Figure 5. Graphs of T2-weighted signal evolution for the 6 pigs with a mixed-model analysis.

Table 4. Results of linear mixed segmented model with random effects of different animals and different brain ROI locations for T2-weighted imaging signal.

Fixed Effects		Estimate	95%CI	
Constant		147.89***	[135.25 ; 160.53]	
Time		0.02	[-0.02 ; 0.07]	
Random Effects				
Group	Name	Variance	(SD)	Cor.
Localisation	(Intercept)	235.12	(15.33)	0.56
	Time	0.003	(0.06)	
Animal	(Intercept)	42.75	(6.54)	
Residual		226.17	(15.04)	
Model Fit				
Observations			749	
Groups :				
Localisation			7	
Animal			6	
AIC			6,256.64	
<i>Note:</i>			<i>*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01</i>	

T1 weighted imaging

Average T1-weighted signal before cardiac arrest was 1211.2 ± 425.4 ms. The T1-mapping ROI measurements did not show major differences during the first 3 hours.

Discussion

There is limited data on the early brain damage evolution occurring in the aftermath of sudden death before cardiopulmonary resuscitation. Our study evaluated MRI signal changes in the brain parenchyma in the pig during first hours following cardiopulmonary arrest. We found that among usually MRI biomarkers only ADC changes in the few minutes after a cardiac arrest, without modification of the T1 and T2. We observed a rapid ADC decrease eaching 67% of the initial value 13 minutes after CA, followed by a plateau. Whether 67% of the initial ADC value corresponds to a definitive necrosis of brain cells has to be proven. Although there is no data in humans or animals after CA, the evolution of ADC in swine after stroke has been studied before. Neimark et al. (55) published a sequential acquisition and processing of diffusion MRI data for a porcine stroke model on two pigs. They occluded the left and right carotid arteries and left subclavian arteries by trans-femoral catheterization and found that ADC decreases 30 minutes after occlusion and reaching a stable steady state (~66% of baseline) after two hours. The ADC steady state of 66.8% of the baseline measured after only 13 minutes in our study is therefore of the same order of magnitude but appears much earlier. Moreover, Sakoh et al. (53) proved that lesions with ADC values above 80% of the contra lateral value are potentially reversible until 6 hours after MCAO in pig, whereas lesions with ADC values below 75% of the contra lateral value are irreversible as early as 2 hours after MCAO. In our study, the ADC threshold value is less than 75% that may agree with a potential irreversibility of the ischemic lesions. As in Sakoh's work, an ADC threshold (80%) of residual viability of ischemic lesions would be reached after 8 minutes after unresolved CA. This is very compassing because the literature data found that neurological prognosis is pejorative after only 4 minutes of circulatory arrest (85). These data on the experimental models of stroke in pigs are in agreement with the restriction of diffusion following a stroke in humans. Brevers et al. (48) demonstrated that an ADC ratio (ischemic brain injury/contra lateral cerebral parenchyma) of 64% was a biomarker of irreversible ischemic cerebral injury with no potential residual viability after revascularization.

We did not observe any T2-weighted signal change during the first three hours following CA in pig proved that T2 is not a beneficial biomarker for ischemic brain damage after unresolved CA. This is contrary to increasing T2 signal during stroke which is a biomarker of cellular cerebral edema and in favor of a tissue with limited residual viability after revascularization. T2 signal increases after 3 hours of the onset of stroke symptoms in the pig (52) and we expected to see an increase in T2 signal earlier after CA. There is no histological data on the architectural and physiological brain cells changes in the first minutes

after unresolved CA because it is difficult to stop the formation of ischemic lesions for histopathological analysis. There is no histological proof on the time to onset of cerebral edema after cardiac arrest.

These results are a more pejorative than studies which relied on biological and physiological parameters as well as pathological data to indirectly evaluate the kinetics of the constitution of cerebral ischemia. Indeed, Allen et al. (59) demonstrated that brain injury can be avoided after 30 min of isolated warm global brain ischemia if controlled reperfusion pressure is >50 mmHg on the pig. They then demonstrated (60) that pulsatile perfusion lowers cerebral vascular resistance and improves global O₂. A pulsatile-controlled reperfusion delivered after a 30-min warm global brain ischemia interval resulted in consistent near complete neurological recovery and absent brain infarction. However, their isolated global brain ischemia model employed a surgical method to occlude the innominate, proximal left subclavian and both the internal mammary and distal subclavian artery (87). This model does not take into account the possibility of collateral circulation and also does not reproduce the physiological changes that occur in cases of global circulatory arrest. The current clinical mortality in humans is close to 100% beyond 10 minutes before the onset of CPR and brain damage is severe in the few survivors (14–18).

Models of global cerebral ischemia are usually used to study brain damage that occurs in cardio-circulatory resuscitation. Our project aimed to develop a new large animal model of isolated normothermic global brain ischaemia after sudden death. Many animal models have been used to reproduce focal or global ischemia research (73,74,76,78,80,88). Possibilities include non-human primates, dogs, cats and pigs. The present study used the swine as a model as they have several properties resembling the human brain, including quantity of cortical gyri and the percentage of white matter to gray matter, brain volume and weight. These properties and size allow the use of conventional MRI scanners to assess the brain with a fairly good spatial resolution and an image acquisition time short enough to allow brain analysis at different time points in the first 30 minutes following cardio-respiratory arrest (about 4 minutes per sequence in our study). We chose a minimally invasive and reproducible method but global ischemia may have been induced by means of others approaches. Another technique for inducing a global cerebral ischemia that is very close to that occurring in the human during cardiac arrest consists in the induction of ventricular fibrillation with a bipolar electrode placed into the right heart (81) or by delivering an electric transthoracic current (83). It also has been successfully adapted to small rodents (89,90). However, in our study, the very early analysis of brain parenchyma in MRI led to time and technical constraints. The induction of ventricular fibrillation by external electric shock was

not retained. We decided to induce a ventricular fibrillation by the left coronary artery occlusion according to the same method as the animal model of myocardial infarction (91).

The main limitation of our study was the small sample size inherent to most animal-based experimental studies. Both ethical and cost issues constitute a limitation and the number of animals must be reduced to the minimum required to obtain answers to predefined scientific questions. Due to its small sample size, our study did not try to look for statistically significant results, but rather described the feasibility of a cardiac arrest in the common pig. Therefore, we cannot rule out that increasing the sample size could introduce more variability in the temporal modifications of the ADC and T2 values. Secondly, our study was not designed to reproduce a resolved cardiac arrest and therefore we cannot present data on post resuscitation brain injury. A third limit was the MRI sequences parameters. We chose to use parameters such that the sequences have a relatively short acquisition time with a beneficial temporal resolution. However, it led to heterogenic T1, T2 and ADC signal measurements. Finally, we must also highlight as a possible limitation of our study the need for anesthetic agents with possible neuroprotective effects, including propofol, ketamine, midazolam and isoflurane, although these were kept as low as possible in accordance with the ethical commity.

Conclusion

In this study, we have shown that only ADC changes early after cardiac arrest contrary to T1 and T2. ADC is the only MRI biomarker that can provide information on the dynamics of cerebral parenchyma evolution after unresolved cardiac arrest. The ADC is an indicator of tissue viability but no consensus threshold defines an irreversible brain necrosis in animals or in humans. The sample sizes were small and the homogeneity and stability of the models required additional observations. Future studies should increase the number of animals to provide more quantitative data and to compare our results with early brain MRI in the wake of resuscitated cardiac arrest.

Acknowledgments

We thank the DHU2020, Hubert Desal and Romain Bourcier for their contribution to the financing of this study

Discussion

1.1 Succès dans l'identification d'un biomarqueur changeant dès l'initiation de l'ischémie : baisse de l'ADC avec une inflexion à 13 minutes

Le suivi précoce et rapproché, en IRM cérébrale, de la dynamique de constitution des lésions ischémiques après un arrêt cardiaque non réanimé chez le cochon, nous a permis de mettre en évidence une chute rapide de l'ADC. L'ADC est donc un biomarqueur de référence de l'ischémie cérébrale précoce au décours d'une mort subite non réanimée.

A notre connaissance, aucun biomarqueur de résonance magnétique n'avait été identifié pour définir l'apparition de lésions ischémiques cérébrales précoces au décours d'un ACR non réanimé. Différentes études sur le grand animal avaient identifié l'ADC comme un biomarqueur de l'ischémie au décours d'un ACR réanimé, respectivement après 3 minutes pour Liu et al. (71) et après 8 minutes pour Tang et al. (72). Pour ces 2 modèles d'ACR réanimés, ils observaient une chute précoce de l'ADC jusqu'à un seuil atteint entre 6 et 24 heures, puis une lente croissance dans les 3 jours suivant l'ACR sans toutefois dépasser la valeur initiale de l'ADC avant ACR. Cependant, à la suite d'une réanimation, l'ADC peut être influencé par une pseudo-normalisation du fait de manifestations œdémato-interstitielles secondaires.

L'ADC a en revanche été reconnu comme un excellent biomarqueur de l'ischémie cérébrale au cours de l'AVC ischémique non revascularisé chez le cochon. Røhl et al. (52) ont montré que l'ADC était corrélé à l'infarctus sur les coupes histologiques et Sakoh et al. (53) ont démontré que la chute de l'ADC était associée au taux métabolique cérébral en oxygène, marqueur direct de l'ischémie. Enfin, Neimark et al. (55) ont démontré que la chute de l'ADC était corrélée à la diminution de la perfusion cérébrale.

L'ADC est donc un biomarqueur de l'ischémie cérébrale dans les premières minutes après un arrêt cardiaque. Ceci est en corrélation avec les modèles expérimentaux d'ischémie focale au cours d'un AVC ischémique.

1.2 Echec pour les imageries pondérées en T2 et en T1

1.2.1 Echec pour le T2 mapping

Nous n'avons pas observé de modification significative du signal pondéré en T2 dans les 3 premières heures suivant l'ACR. Ceci est en contradiction avec notre hypothèse de départ qui s'appuyait sur les données des modèles d'ischémie cérébrale focale.

Chez l'homme comme chez le grand animal, le territoire ischémié à la suite d'un AVC apparaît en hyper signal T2 après environ 4h30min chez l'homme (49,50) et 3 heures chez le cochon (52). L'imagerie pondérée en T2, contrairement aux séquences pondérées en diffusion, est plus directement corrélée à la teneur en eau dans le tissu cérébral ischémié (92). En théorie, un infarctus aigu devrait se présenter en hyper signal T2 et FLAIR par le fait de la constitution d'un œdème précoce et d'une majoration de la teneur en eau du tissu cérébral. L'hyper signal T2 et FLAIR est habituellement considéré comme le reflet de l'œdème vasculaire cérébral. Cependant, Siemonsen et al. (92) ont montré que l'hyper signal T2 n'est pas totalement corrélé à l'infarctus cérébral irréversible mais que l'on peut observer un hyper signal T2 dans des zones d'hypo perfusion potentiellement réversibles dans l'AVC ischémique. L'hyper signal T2 n'est donc pas considéré comme un biomarqueur totalement fiable de l'ischémie cérébrale réversible au cours d'un AVC ischémique.

Dans notre étude, il n'y avait pas d'élévation du T2 dans les 3 premières heures suivant l'arrêt cardiaque. Ceci peut s'expliquer par l'arrêt total de la perfusion cérébrale dans l'ACR contrairement à l'AVC ischémique où des mécanismes de perfusion périphérique se développent par mise en jeu d'une circulation collatérale. Les phénomènes œdémateux seraient également très différents et/ou beaucoup moins importants après ACR vs AVC. La conclusion de notre étude est donc que contrairement à l'ADC, le T2 n'est pas un biomarqueur de l'ischémie cérébrale d'un ACR non réanimé.

1.2.2 Echec pour le T1 mapping

Les mesures du signal pondéré en T1 étaient hétérogènes entre les différents animaux et les différentes régions anatomiques (Annexe 1). Toutefois, pour chaque animal et chaque région, nous n'avons pas observé de modification significative après ACR non réanimé. Ceci est en corrélation avec les mesures du signal pondéré en T2, également stables durant les 3 premières heures suivant l'ACR. Dans l'infarctus du myocarde, Liu et al. (93) ont montré que

la cartographie T1 du ventricule gauche permettait de différencier les lésions myocardiques réversibles et irréversibles et qu'il était un facteur prédictif important du remodelage ventriculaire gauche. Dans notre étude, la cartographie T1 n'est pas un biomarqueur d'irréversibilité de l'ischémie cérébrale au décours d'un ACR non réanimé.

1.3 Le point d'inflexion de l'ADC à 13 minutes est-il prédictif de l'irréversibilité de l'ischémie cérébrale ?

Notre étude a montré que l'ADC est un biomarqueur sensible des modifications précoces du parenchyme cérébral au décours d'un ACR et qu'il existe une chute rapide de l'ADC suivie d'un point d'inflexion 13 minutes après l'ACR, point au-delà duquel la diminution de l'ADC est beaucoup plus lente. Ce point d'inflexion correspond à une diminution de l'ADC de 67% par rapport à la mesure d'ADC avant ACR.

Il n'existe pas de données en imagerie ou en histologie sur la corrélation entre la valeur de l'ADC et l'irréversibilité de l'ischémie cérébrale dans les suites d'un arrêt cardiaque non réanimé.

Cependant, différentes études chez l'homme et le cochon se sont intéressées à la relation entre l'ischémie cérébrale irréversible après un AVC ischémique et la chute de l'ADC. Chez l'homme, Bevers et al. (48) ont démontré qu'un ratio ADC territoire ischémique/ADC parenchyme sain controlatéral supérieur à 64% était un facteur de réversibilité après revascularisation. Chez le cochon, Sakoh et al. (53) ont montré la corrélation entre 1- une valeur d'ADC < 80% de la valeur controlatérale et une concentration cérébrale métabolique en O₂ < 50% au TEP (tomographie par émission de positons), et 2- entre la concentration cérébrale métabolique en O₂ < 50% au TEP et l'apparition de lésions ischémiques après reperfusion. Ces données suggèrent qu'une valeur d'O₂ < 50% et/ou un ADC < 80% serait le signe d'une nécrose définitive dès lors qu'une revascularisation classique est entreprise. Elle n'élimine cependant pas la possibilité qu'une récupération sans séquelle puisse être encore possible dans les suites d'une réanimation limitant les lésions de reperfusion, comme le suggère l'étude sur cochon d'Allen et al. (59,60) qui élimine toute séquelle après occlusion des TSA et reperfusion pulsée sous pression.

Dans notre étude, si l'on se risque à appliquer l'hypothèse démontrée sur l'AVC qu'un ADC inférieur à 80% de sa valeur initiale signe l'ischémie non réversible post-ACR, il est possible de retrouver sur les courbes la valeur de 8 minutes après le début de l'ACR comme valeur

où l'ADC devient inférieur à 80% par rapport à sa valeur initiale et donc de nécrose non réversible. On notera que ce seuil de 80% est plutôt pessimiste qu'optimiste, puisque l'étude de Bevers et al. (48) retient plutôt chez l'homme un seuil de 64% (13 minutes), et que ces seuils sont aggravés par les lésions surajoutées liées à la reperfusion.

1.4 Succès de développement d'un modèle d'ACR chez le cochon

L'arrêt cardiaque a été provoqué chez tous les animaux de l'étude (6 cochons) dans les conditions prévues initialement. La méthode endo-vasculaire a pu être menée pour tous les animaux après un abord vasculaire par l'artère fémorale commune. Le cathétérisme de l'artère coronaire gauche avec un cathéter intra artériel JKL 4-French (JudkinsLeft 4F, Cordis™, Miami, FL) était relativement stable et a facilité la mobilisation de l'animal en maintenant le cathéter en place (Annexe 2). L'embolisation au gelitaspon (Curaspon®) a ensuite rapidement permis d'induire un trouble du rythme chez l'animal puis un arrêt cardiaque. A notre connaissance, cette étude est la première à valider un modèle d'arrêt cardiaque par embolisation coronaire. Cette méthode est moins agressive que les méthodes de fibrillation ventriculaire par électrode bipolaire dans le cœur droit (82) ou fibrillation ventriculaire par choc électrique externe (83) ou d'occlusion par abord chirurgical (84). Le déclenchement d'une fibrillation ventriculaire était peu adapté à notre étude car le matériel n'était pas compatible avec l'IRM. Nous avons développé un modèle d'arrêt cardiaque qui permet de débiter une analyse cinétique des modifications du parenchyme cérébral en IRM dans les suites immédiates de l'arrêt. Ceci est primordial pour l'analyse des lésions ischémiques cérébrales précoces qui surviennent dans les premières minutes après l'arrêt cardiaque.

Les alternatives microchirurgicales consistent à réaliser des incisions pour libérer les troncs supra-aortiques avant clampage. Ces techniques nécessitent une préparation plus longue et une expertise chirurgicale. De plus, compte tenu de l'important système de circulation artérielle collatérale chez le cochon, l'occlusion des principaux TSA ne garantit pas de reproduire formellement les modifications électrophysiologiques du parenchyme cérébral dans les suites d'une mort subite. Dans ses différents travaux, Allen et al. ont développé un modèle animal d'ischémie cérébrale totale par approche mini-chirurgicale (61). Dans des conditions de réanimation limitant le retentissement de la reperfusion, ils ont conclu à la possibilité de restitution ad integrum du parenchyme cérébral après 30 minutes d'occlusion des TSA (59,60). Cette durée d'occlusion paraît très élevée en comparaison avec nos résultats sur les séquences pondérées en diffusion. Cette différence peut s'expliquer par le

fait que les modifications histo-pathologiques et électrophysiologiques précoces du parenchyme cérébral sont différentes au cours d'un ACR et d'une occlusion des TSA. De plus, leur modèle ne garantit pas un arrêt total de la perfusion cérébrale qui pourrait être maintenue par mise en jeu d'une circulation artérielle collatérale. La reproduction de leur modèle d'ischémie cérébrale totale avec analyse précoce du parenchyme cérébral en imagerie (IRM de perfusion, TOF) permettrait de confirmer ou non l'arrêt total de la circulation artérielle cérébrale.

Notre modèle expérimental d'ACR pourra servir de référence pour des études ultérieures avec notamment la possibilité d'induire une occlusion artérielle coronaire transitoire avec un ballonnet avant une réanimation cardio-pulmonaire.

1.5 Echec de développement d'un modèle d'ischémie focale chez le cochon

Nous n'avons pu cathétériser l'artère cérébrale moyenne via le réseau vertébro-basilaire comme Rink et al. l'avait fait sur le chien (80). Les artères vertébrales sont de tout petit calibre chez le cochon et présentent un réseau de collatéralité très développé rendant très difficile le microcathétérisme. De plus, le tronc basilaire est très grêle et d'une longueur relativement importante, limitant la navigation endo-vasculaire jusqu'au polygone de Willis (Annexe 3). La méthode endo-vasculaire ne semble donc pas appropriée pour réaliser un modèle d'ischémie cérébrale focale chez le cochon.

Le cochon est un modèle animal optimal pour étudier les atteintes du système nerveux en raison de ses caractéristiques physiologiques et anatomo-pathologiques. Cependant, le rete mirabile, composé d'artères et de veines à la base du crâne, limite leur application en tant que modèle d'AVC ischémique par occlusion de l'artère cérébrale moyenne.

Cui et al. (94) ont testé un modèle d'AVC ischémique par embolisation du rete mirabile avec des microsphères d'alginate de sodium et ont démontré qu'il s'agissait d'un matériel embolique approprié pour induire un infarctus des noyaux gris centraux. Cependant, cette vascularisation n'étant pas terminale, le retard dans la constitution des lésions ischémiques peut être différent de celui du territoire de l'artère cérébrale moyenne.

Plusieurs auteurs ont développé des modèles d'AVC ischémique sur le cochon avec des méthodes mini-invasives (52,54,55,95–99). Ces méthodes nécessitent cependant une expertise chirurgicale. L'occlusion de l'artère cérébrale moyenne par approche chirurgicale fronto-temporale (77) semble robuste mais elle nécessite une préparation chirurgicale plus

longue et des considérations éthiques plus poussées. L'induction nécessaire d'anesthésies plus profondes pose aussi problème.

1.6 Les limites de l'étude

1.6.1 Taille de l'échantillon

La principale limite de notre étude était la petite taille de l'échantillon inhérente à la plupart des études expérimentales animales. Les problèmes éthiques et de coût sont un frein et le nombre d'animaux doit être réduit au minimum requis pour obtenir des réponses aux questions scientifiques prédéfinies. En raison de la petite taille de l'échantillon, nous n'avons pas tenté de rechercher des résultats statistiquement significatifs, mais plutôt de caractériser les manifestations précoces de l'ischémie cérébrale en IRM. Par conséquent, nous ne pouvons exclure que l'augmentation de la taille de l'échantillon pourrait introduire une plus grande variabilité dans les modifications temporelles de l'ADC, du T1 et du T2.

1.6.2 Pas de réanimation de l'ACR

Notre étude n'a pas été conçue pour reproduire un arrêt cardiaque réanimé et par conséquent, nous ne pouvons pas présenter de données sur les lésions cérébrales post-réanimation. Notre objectif principal était de déterminer une période transitoire où l'on pourrait observer une restriction de diffusion sans changement du T2. Cette période pourrait correspondre à une réversibilité potentielle de l'ischémie cérébrale. Mais le T2 n'est pas un biomarqueur efficace pour une analyse précoce de l'ischémie cérébrale au cours d'un ACR et seule la chute de l'ADC permet d'analyser la dynamique de constitution des lésions ischémiques.

1.6.3 Choix des biomarqueurs en imagerie

Nous avons choisi des paramètres physiques pour les séquences DWI avec ADC, T1-mapping et T2-mapping afin qu'elles aient un temps d'acquisition relativement court avec une bonne résolution temporelle. Ceci nous semblait primordial pour explorer de façon la plus rapprochée possible la dynamique de constitution des lésions ischémiques cérébrales précoces après un ACR. Les temps d'écho des séquences T1-mapping et T2-mapping étaient en accord avec les mesures du signal T1 et T2 du parenchyme cérébral chez le grand animal. Les données ont été calibrées avec un fantôme IRM et les données mesurées

avec les séquences T1-mapping et T2-mapping prédéfinies étaient en accord avec les propres données du fantôme. Cependant, le choix des paramètres a conduit à des mesures assez hétérogènes des signaux T1, T2 et de l'ADC d'un animal à l'autre et d'une région anatomique à l'autre. L'analyse statistique a permis limiter l'impact de l'hétérogénéité des mesures sur nos résultats en appliquant un modèle linéaire mixte segmenté avec effet aléatoire de l'animal et de la région d'intérêt.

Nous avons choisi d'utiliser des biomarqueurs en IRM car les données de la littérature décrivent l'ADC et le signal pondéré en T2 comme des biomarqueurs pronostics de l'ACR réanimé. Il n'y a pas de donnée sur l'utilisation de la TDM cérébrale dans l'évaluation précoce des lésions ischémiques cérébrales au décours d'un ACR non réanimé. Cette modalité d'imagerie, comme l'IRM dans notre étude, pourrait être utilisée pour rechercher des critères d'ischémie précoce.

1.6.4 Absence d'histopathologie

L'IRM cérébrale permet d'étudier plusieurs biomarqueurs (DWI avec ADC, T2 et T1) de la constitution des lésions ischémiques cérébrales dans les premières heures après un ACR. Cependant, il y a peu de données de la littérature sur la corrélation entre les biomarqueurs de résonance magnétique et les analyses histologiques. Allen et al. ont réalisé une étude histologique du parenchyme cérébral du cochon après une ischémie cérébrale totale de 30 minutes (occlusion des TSA). Ils ont montré qu'une revascularisation classique entraînait un infarctus et un œdème du parenchyme cérébral sur coupe histologique (61) alors qu'une réanimation avec une pression de perfusion pulsée de plus de 50 mmHg permettait une restitution ad integrum du parenchyme cérébral (60). Cependant, il n'y a pas de donnée histologique sur l'évolution des lésions ischémiques du parenchyme cérébral dans les premières minutes suivant l'ACR.

La mort retardée des neurones a été décrite dans les cas d'encéphalopathie ischémique, en particulier après une hypoxie prolongée (100), dont la physiopathologie sous-jacente est encore mal comprise à ce jour. Des études ont démontré que la sensibilité des neurones et des oligodendrocytes à la toxicité, induite par le glutamate à la suite d'une ischémie, entraîne une apoptose retardée consécutivement à une démyélinisation des axones (101). Ces processus sont accompagnés d'un dysfonctionnement mitochondrial, de la formation de radicaux libres, d'une diminution du pH, de la formation d'œdèmes focaux et généraux et de l'activation des canaux ioniques. Cependant, il n'y a pas à notre connaissance de donnée

histologique sur les modifications physiopathologiques du parenchyme cérébral dans les minutes qui suivent un ACR ou un AVC. En effet, il semble difficile de stopper la progression des lésions ischémiques et des modifications architecturales et physiologiques du parenchyme cérébral après seulement quelques minutes d'ischémie.

Gerdes et al. (102) se sont intéressés aux autres modalités d'imagerie permettant une évaluation précoce des modifications structurales de la substance blanche au décours d'un ACR, et en particulier à l'imagerie par tenseur de diffusion. Ils ont montré que l'imagerie par tenseur de diffusion, en comparaison avec l'IRM conventionnelle, permettait une détection plus précoce des lésions microstructurales du parenchyme cérébral après un ACR. La baisse de la fraction d'anisotropie dans les régions d'intérêt était corrélée à la nécrose tissulaire en histologie. Cette modalité d'imagerie pourrait être un biomarqueur complémentaire de l'ADC pour l'analyse des lésions ischémiques précoces.

1.6.5 Influence des agents d'anesthésie sur le retentissement du parenchyme cérébral post ACR

Afin d'induire et d'entretenir une anesthésie générale tout au long de la procédure, nous avons administré des agents anesthésiques pouvant avoir des effets neuroprotecteurs, notamment le propofol, la kétamine, le midazolam et l'isoflurane. Les effets de ces agents anesthésiques ont été maintenus aussi bas que possible. De plus, au cours de l'anesthésie générale, les animaux étaient ventilés par du dioxygène pour des raisons techniques. Ceci a pu induire une augmentation du taux d'oxygénation cérébrale avant l'ACR. Cependant, la ventilation a été immédiatement stoppée au moment du déclenchement de l'ACR et n'a eu probablement que peu d'impact sur l'analyse des biomarqueurs en IRM.

1.7 Développement futurs

1.7.1 Modèle d'ischémie focale

Nous n'avons pu provoquer d'ischémie focale par voie endo-vasculaire chez le cochon. La comparaison de la cinétique de constitution des lésions ischémiques au cours d'un AVC et d'un ACR, sur le même animal et dans les mêmes conditions d'anesthésie, semblent importante pour mieux comprendre les différences entre les 2 mécanismes ischémiques et établir plus facilement un parallélisme avec l'homme. Pour ce faire, il est possible de

reproduire notre modèle d'ACR sur le chien et d'induire un AVC focal comme sur le modèle de Rink et al. (80), mais ceci pose de nouvelles considérations éthiques. L'alternative est de comparer notre modèle d'ACR avec une occlusion chirurgicale de l'artère cérébrale moyenne proximale chez le cochon comme l'ont décrit Arikan et al. (77).

1.7.2 Définir un seuil de réversibilité

Si l'ADC est un biomarqueur en IRM de la constitution des lésions ischémiques précoces d'un ACR non réanimé, contrairement au T1 et au T2, il ne peut complètement présager de leur irréversibilité après revascularisation. Une seconde étude utilisant notre modèle d'ACR avec un infarctus transitoire par occlusion au ballonnet de l'artère coronaire gauche, puis une réanimation après levée de l'occlusion au bout de 13 minutes, permettrait de confirmer ou d'infirmer l'irréversibilité des lésions ischémiques. Une analyse histologique complémentaire du parenchyme cérébral en fin de procédure permettrait de rechercher des signes d'œdème cérébral et d'ischémie et de s'assurer de l'absence de lésion ischémique irréversible après revascularisation. L'activité cardiaque des cochons est cependant très sensible et peut entraîner des difficultés pour la réalisation d'une réanimation standardisée.

Conclusion

La réversibilité des lésions ischémiques est possible jusqu'à 24h après un AIC et seulement 4-5 minutes après un ACR. Lors d'un AIC, l'ADC chute environ une heure après le début des symptômes et le T2 se positive entre 3 et 8 heures. Après un ACR, les évolutions de l'ADC et du T2 ne sont pas connues. L'objectif de ce travail est de répondre à ce défaut de connaissance afin d'identifier des informations susceptibles d'améliorer la réanimation post-ACR.

La première conclusion de notre étude est qu'en IRM, seul l'ADC est un biomarqueur sensible des modifications précoces du parenchyme cérébral qui interviennent dans les minutes qui suivent un ACR. Si l'on se base sur les données de la littérature sur l'AVC, les modifications de l'ADC seraient le reflet de la dynamique de constitution des lésions ischémiques cérébrales précoces.

La deuxième conclusion est qu'il n'existe pas de modification du T2 au cours des heures suivant l'ACR (3 heures dans notre étude) contrairement à l'AVC, et donc qu'il n'est pas possible d'utiliser le couple ADC/T2 pour identifier une fenêtre de viabilité résiduelle.

Le troisième élément important de ce travail est qu'il démontre que la chute de l'ADC, qui représente la diffusibilité de l'eau, est très rapide pendant 13 minutes suivant l'ACR, puis quasiment stable ensuite. Le lien entre la chute puis la stabilité du coefficient de diffusibilité après 13 minutes et la mort cellulaire n'est pas connu. Cependant, les données de la littérature sur l'AIC ont lié l'absence de récupération cellulaire à l'apparition d'une concentration métabolique cérébrale en O₂ < 50% en TEP, elle-même corrélée à un ADC < 80% de sa valeur initiale. Dans nos résultats, la valeur d'ADC passe sous les 80% 8 minutes après l'induction de l'ACR, laissant à penser qu'une réanimation cardio-pulmonaire 8 minutes post-ACR chez le cochon pourrait permettre une restitution ad integrum du parenchyme cérébral. Là encore, cela reste à démontrer.

Le quatrième résultat de notre travail est qu'il nous a été possible de développer un modèle animal d'ACR par méthode endo-vasculaire. Cependant, les caractéristiques anatomiques des troncs supra-aortiques du cochon ne nous ont pas permis de valider un modèle d'ischémie cérébrale focale.

De futures études seront nécessaires pour mieux comprendre les modifications du parenchyme cérébral survenant immédiatement après un ACR, ainsi que les possibilités de récupération. Dans ce cadre, l'ADC apparaît d'ores et déjà comme un biomarqueur précieux.

Nous remercions le DHU2020, Hubert Desal et Romain Bourcier pour leur participation au financement de cette étude.

Bibliographie

1. Sjöstrand FS, Allen BS, Beyersdorf F, Buckberg G. A long-range ordered structure in mitochondrial cristae revealed by a pathological structural modification. *J Ultrastruct Mol Struct Res.* 1988;99(1):1-17.
2. Boyle EM, Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(6):1868-75.
3. Allen BS, Okamoto F, Buckberg GD, Bugyi H, Young H, Leaf J, et al. Immediate functional recovery after six hours of regional ischemia by careful control of conditions of reperfusion and composition of reperfusate. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92(3 Pt 2):621-35.
4. Jennings RB, Steenbergen C, Reimer KA. Myocardial ischemia and reperfusion. *Monogr Pathol.* 1995;37:47-80.
5. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg.* 1992;77(3):337-54.
6. Allen BS. Pediatric myocardial protection: a cardioplegic strategy is the « solution ». *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2004;7:141-54.
7. Allen BS. The role of leukodepletion in limiting ischemia/reperfusion damage in the heart, lung and lower extremity. *Perfusion.* 2002;17 Suppl:11-22.
8. Waldmann V, Bougouin W, Karam N, Albuissou J, Cariou A, Jouven X, et al. [Sudden cardiac death: A better understanding for a better prevention]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2017;66(4):230-8.
9. WRITING GROUP MEMBERS, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(7):46-215.
10. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA.* 1960;173:1064-7.
11. Callans DJ. Out-of-hospital cardiac arrest--the solution is shocking. *N Engl J Med.* 2004;351(7):632-4.

12. Herlitz J, Andersson E, Bång A, Engdahl J, Holmberg M, Lindqvist J, et al. Experiences from treatment of out-of-hospital cardiac arrest during 17 years in Göteborg. *Eur Heart J*. 2000;21(15):1251-8.
13. Pusswald G, Fertl E, Faltl M, Auff E. Neurological rehabilitation of severely disabled cardiac arrest survivors. Part II. Life situation of patients and families after treatment. *Resuscitation*. 2000;47(3):241-8.
14. Madl C, Holzer M. Brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(3):213-7.
15. Stiell IG, Wells GA, Field B, Spaitte DW, Nesbitt LP, De Maio VJ, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351(7):647-56.
16. De Maio VJ, Stiell IG, Wells GA, Spaitte DW. Cardiac arrest witnessed by emergency medical services personnel: descriptive epidemiology, prodromal symptoms, and predictors of survival. OPALS study group. *Ann Emerg Med*. 2000;35(2):138-46.
17. Berger R, Kelley M. Survival after in-hospital cardiopulmonary arrest of noncritically ill patients. A prospective study. *Chest*. 1994;106(3):872-9.
18. Saklayen M, Liss H, Markert R. In-hospital cardiopulmonary resuscitation. Survival in 1 hospital and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74(4):163-75.
19. Müller D, Agrawal R, Arntz H-R. How sudden is sudden cardiac death? *Circulation*. 2006;114(11):1146-50.
20. 0110-Reanimation-Vol10-N7-p623_632.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0110-Reanimation-Vol10-N7-p623_632.pdf
21. Masson E. Ischémie-reperfusion et protection cellulaire [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/244987/article/ischemie-reperfusion-et-protection-cellulaire>
22. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA*. 2002;288(23):3035-8.
23. Jacobs IG, Finn JC, Oxer HF, Jelinek GA. CPR before defibrillation in out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *Emerg Med Australas EMA*. 2005;17(1):39-45.

24. Baker PW, Conway J, Cotton C, Ashby DT, Smyth J, Woodman RJ, et al. Defibrillation or cardiopulmonary resuscitation first for patients with out-of-hospital cardiac arrests found by paramedics to be in ventricular fibrillation? A randomised control trial. *Resuscitation*. 2008;79(3):424-31.
25. Ewy GA, Bobrow BJ. Cardiocerebral Resuscitation: An Approach to Improving Survival of Patients With Primary Cardiac Arrest. *J Intensive Care Med*. 2016;31(1):24-33.
26. Ewy GA, Kern KB. Recent advances in cardiopulmonary resuscitation: cardiocerebral resuscitation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(2):149-57.
27. Paradis NA, Martin GB, Goetting MG, Rosenberg JM, Rivers EP, Appleton TJ, et al. Simultaneous aortic, jugular bulb, and right atrial pressures during cardiopulmonary resuscitation in humans. Insights into mechanisms. *Circulation*. 1989;80(2):361-8.
28. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1121-35.
29. Patil KD, Halperin HR, Becker LB. Cardiac arrest: resuscitation and reperfusion. *Circ Res*. 2015;116(12):2041-9.
30. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):860-7.
31. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;
32. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.
33. Wouters A, Lemmens R, Christensen S, Wilms G, Dupont P, Mlynash M, et al. Magnetic resonance imaging-based endovascular versus medical stroke treatment for symptom onset up to 12 h. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2016;11(1):127-33.
34. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 1999;9(4):193-201.

35. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron J-C. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol.* 2006;5(9):755-68.
36. Wintermark M, Rowley HA, Lev MH. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro CT. *Radiology.* 2009;251(3):619-26.
37. Köhrmann M, Schellinger PD. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro MR imaging. *Radiology.* 2009;251(3):627-33.
38. Moulin T, Tatu L, Vuillier F, Cattin F. [Brain CT scan for acute cerebral infarction: early signs of ischemia]. *Rev Neurol (Paris).* 1999;155(9):649-55.
39. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, et al. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;75(2):177-85.
40. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Li T, et al. Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke.* 1999;30(10):2059-65.
41. González RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology.* 1999;210(1):155-62.
42. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, Starkman S, Saver JL. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke.* 2000;31(5):1081-9.
43. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke.* 2004;35(2):514-9.
44. Kranz PG, Eastwood JD. Does diffusion-weighted imaging represent the ischemic core? An evidence-based systematic review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(6):1206-12.

45. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000;47(4):462-9.
46. Yoneda Y, Tokui K, Hanihara T, Kitagaki H, Tabuchi M, Mori E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: detection of ischemic injury 39 minutes after onset in a stroke patient. *Ann Neurol*. 1999;45(6):794-7.
47. Guadagno JV, Jones PS, Fryer TD, Barret O, Aigbirhio FI, Carpenter TA, et al. Local relationships between restricted water diffusion and oxygen consumption in the ischemic human brain. *Stroke*. 2006;37(7):1741-8.
48. Bevers MB, Battey TWK, Ostwaldt A-C, Jahan R, Saver JL, Kimberly WT, et al. Apparent Diffusion Coefficient Signal Intensity Ratio Predicts the Effect of Revascularization on Ischemic Cerebral Edema. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(3-4):93-100.
49. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):978-86.
50. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009;65(6):724-32.
51. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol*. 2017;96:162-72.
52. Røhl L, Sakoh M, Simonsen CZ, Vestergaard-Poulsen P, Sangill R, Sørensen JC, et al. Time evolution of cerebral perfusion and apparent diffusion coefficient measured by magnetic resonance imaging in a porcine stroke model. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2002;15(2):123-9.
53. Sakoh M, Ostergaard L, Gjedde A, Røhl L, Vestergaard-Poulsen P, Smith DF, et al. Prediction of tissue survival after middle cerebral artery occlusion based on changes in the apparent diffusion of water. *J Neurosurg*. 2001;95(3):450-8.

54. Sakoh M, Ohnishi T, Ostergaard L, Gjedde A. Prediction of tissue survival after stroke based on changes in the apparent diffusion of water (cytotoxic edema). *Acta Neurochir Suppl.* 2003;86:137-40.
55. Neimark MA, Laine AF, Lin E, Dashnaw S, Pile-Spellman J. Sequential acquisition and processing of perfusion and diffusion MRI data for a porcine stroke model. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2005;6:5782-5.
56. Angermaier A, Langner S, Kirsch M, Kessler C, Hosten N, Khaw AV. CT-angiographic collateralization predicts final infarct volume after intra-arterial thrombolysis for acute anterior circulation ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2011;31(2):177-84.
57. Souza LCS, Yoo AJ, Chaudhry ZA, Payabvash S, Kemmling A, Schaefer PW, et al. Malignant CTA collateral profile is highly specific for large admission DWI infarct core and poor outcome in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(7):1331-6.
58. Liebeskind DS. Collateral perfusion: time for novel paradigms in cerebral ischemia. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2012;7(4):309-10.
59. Allen BS, Ko Y, Buckberg GD, Tan Z. Studies of isolated global brain ischaemia: II. Controlled reperfusion provides complete neurologic recovery following 30 min of warm ischaemia - the importance of perfusion pressure. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2012;41(5):1147-54.
60. Allen BS, Ko Y, Buckberg GD, Tan Z. Studies of isolated global brain ischaemia: III. Influence of pulsatile flow during cerebral perfusion and its link to consistent full neurological recovery with controlled reperfusion following 30 min of global brain ischaemia. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2012;41(5):1155-63.
61. Allen BS, Ko Y, Buckberg GD, Sakhai S, Tan Z. Studies of isolated global brain ischaemia: I. A new large animal model of global brain ischaemia and its baseline perfusion studies. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2012;41(5):1138-46.
62. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke.* 2000;31(9):2163-7.

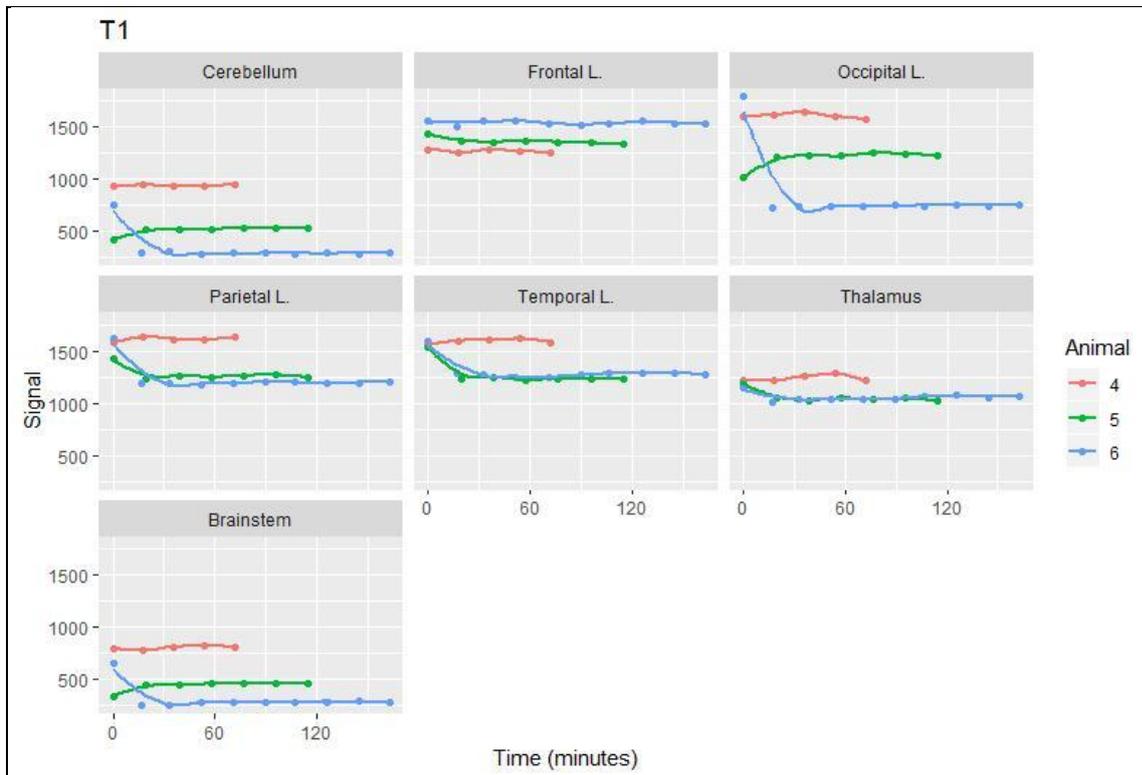
63. Inamasu J, Miyatake S, Suzuki M, Nakatsukasa M, Tomioka H, Honda M, et al. Early CT signs in out-of-hospital cardiac arrest survivors: Temporal profile and prognostic significance. *Resuscitation*. 2010;81(5):534-8.
64. Hanning U, Sporns PB, Lebiez P, Niederstadt T, Zoubi T, Schmidt R, et al. Automated assessment of early hypoxic brain edema in non-enhanced CT predicts outcome in patients after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016;104:91-4.
65. Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(8):1561-5.
66. McKinney AM, Teksam M, Felice R, Casey SO, Cranford R, Truwit CL, et al. Diffusion-weighted imaging in the setting of diffuse cortical laminar necrosis and hypoxic-ischemic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(10):1659-65.
67. Lövblad KO, Wetzel SG, Somon T, Wilhelm K, Mehdizade A, Kelekis A, et al. Diffusion-weighted MRI in cortical ischaemia. *Neuroradiology*. 2004;46(3):175-82.
68. Wu O, Sorensen AG, Benner T, Singhal AB, Furie KL, Greer DM. Comatose patients with cardiac arrest: predicting clinical outcome with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2009;252(1):173-81.
69. Wijman CAC, Mlynash M, Caulfield AF, Hsia AW, Eynhorn I, Bammer R, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol*. 2009;65(4):394-402.
70. Samaniego EA, Persoon S, Wijman CAC. Prognosis after cardiac arrest and hypothermia: a new paradigm. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(1):111-9.
71. Liu R, Li X, Hu C, Jiang L, Dai G, Wu G, et al. The changes of brain water diffusion and blood flow on diffusion-weighted and perfusion-weighted imaging in a canine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83(5):645-51.
72. Tang Z-R, Li C-S, Zhao H, Gong P, Zhang M-Y, Su Z-Y, et al. Effects of hypothermia on brain injury assessed by magnetic resonance imaging after cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 2013;31(1):86-93.
73. Howells DW, Porritt MJ, Rewell SSJ, O'Collins V, Sena ES, van der Worp HB, et al. Different strokes for different folks: the rich diversity of animal models of focal cerebral

- ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(8):1412-31.
74. Fluri F, Schuhmann MK, Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3445-54.
 75. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, Hurn PD, Kent TA, Savitz SI, et al. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke*. 2009;40(6):2244-50.
 76. Lind NM, Moustgaard A, Jelsing J, Vajta G, Cumming P, Hansen AK. The use of pigs in neuroscience: modeling brain disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(5):728-51.
 77. Arikian F, Martínez-Valverde T, Sánchez-Guerrero Á, Campos M, Esteves M, Gandara D, et al. Malignant infarction of the middle cerebral artery in a porcine model. A pilot study. *PloS One*. 2017;12(2):e0172637.
 78. Imai H, Konno K, Nakamura M, Shimizu T, Kubota C, Seki K, et al. A new model of focal cerebral ischemia in the miniature pig. *J Neurosurg*. 2006;104(2 Suppl):123-32.
 79. Burbridge B, Matte G, Remedios A. Complex intracranial arterial anatomy in swine is unsuitable for cerebral infarction projects. *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol*. 2004;55(5):326-9.
 80. Rink C, Christoforidis G, Abduljalil A, Kontzialis M, Bergdall V, Roy S, et al. Minimally invasive neuroradiologic model of preclinical transient middle cerebral artery occlusion in canines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 16 sept 2008;105(37):14100-5.
 81. Berkowitz ID, Gervais H, Schleien CL, Koehler RC, Dean JM, Traystman RJ. Epinephrine dosage effects on cerebral and myocardial blood flow in an infant swine model of cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology*. déc 1991;75(6):1041-50.
 82. Berkowitz ID, Gervais H, Schleien CL, Koehler RC, Dean JM, Traystman RJ. Epinephrine dosage effects on cerebral and myocardial blood flow in an infant swine model of cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology*. 1991;75(6):1041-50.
 83. Budhram GR, Mader TJ, Lufy L, Murman D, Almulhim A. Left ventricular thrombus development during ventricular fibrillation and resolution during resuscitation in a swine model of sudden cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85(5):689-93.

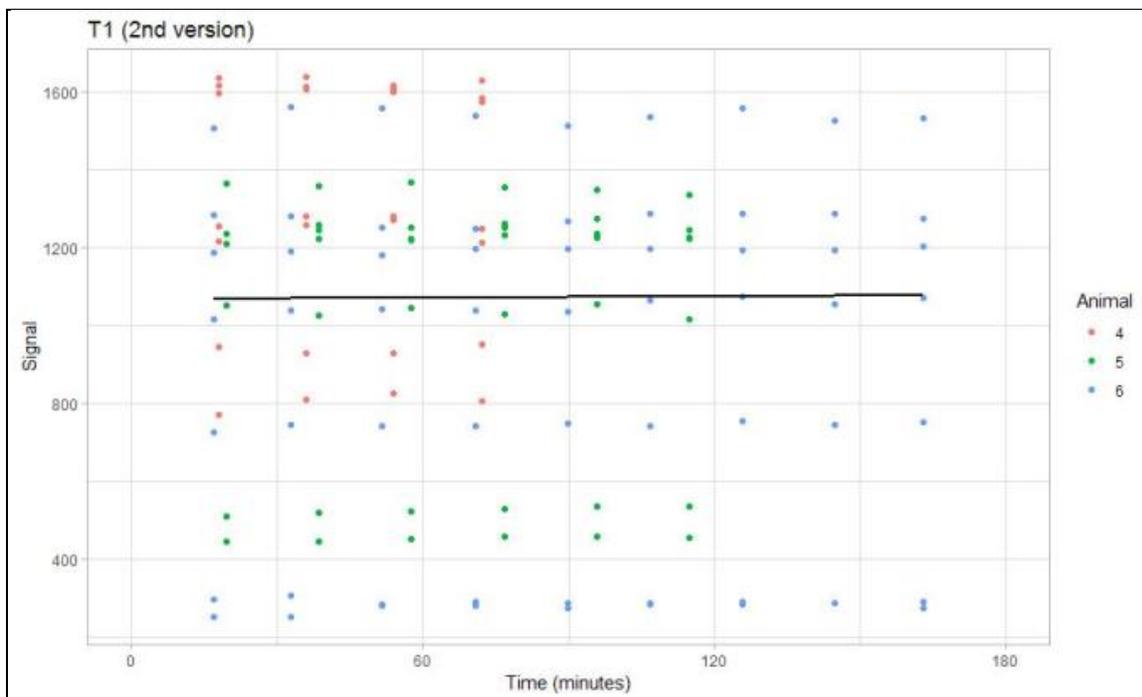
84. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke*. 1979;10(3):267-72.
85. Allen BS, Buckberg GD. Studies of isolated global brain ischaemia: I. Overview of irreversible brain injury and evolution of a new concept - redefining the time of brain death. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012;41(5):1132-7.
86. Khandelwal N. CT perfusion in acute stroke. *Indian J Radiol Imaging*. 2008;18(4):281-6.
87. Allen BS, Ko Y, Buckberg GD, Sakhai S, Tan Z. Studies of isolated global brain ischaemia: I. A new large animal model of global brain ischaemia and its baseline perfusion studies. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012;41(5):1138-46.
88. Tajiri N, Dailey T, Metcalf C, Mosley YI, Lau T, Staples M, et al. In vivo animal stroke models: a rationale for rodent and non-human primate models. *Transl Stroke Res*. 2013;4(3):308-21.
89. Kofler J, Hattori K, Sawada M, DeVries AC, Martin LJ, Hurn PD, et al. Histopathological and behavioral characterization of a novel model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *J Neurosci Methods*. 2004;136(1):33-44.
90. Lamoureux L, Radhakrishnan J, Gazmuri RJ. A Rat Model of Ventricular Fibrillation and Resuscitation by Conventional Closed-chest Technique. *J Vis Exp JoVE*. 2015;(98).
91. Dib N, Diethrich EB, Campbell A, Gahremanpour A, McGarry M, Opie SR. A percutaneous swine model of myocardial infarction. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2006;53(3):256-63.
92. Siemonsen S, Löbel U, Sedlacik J, Forkert ND, Mouridsen K, Østergaard L, et al. Elevated T2-values in MRI of stroke patients shortly after symptom onset do not predict irreversible tissue infarction. *Brain J Neurol*. 2012;135(Pt 6):1981-9.
93. Liu D, Borlotti A, Viliani D, Jerosch-Herold M, Alkhalil M, De Maria GL, et al. CMR Native T1 Mapping Allows Differentiation of Reversible Versus Irreversible Myocardial Damage in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: An OxAMI Study (Oxford Acute Myocardial Infarction). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8).

94. Cui Y, Tian Y, Tang Y, Jia L, Wu A, Peng P, et al. Application of sodium alginate microspheres in ischemic stroke modeling in miniature pigs. *Neural Regen Res.* 2013;8(16):1473-80.
95. d'Esterre CD, Aviv RI, Morrison L, Fainardi E, Lee TY. Acute Multi-modal Neuroimaging in a Porcine Model of Endothelin-1-Induced Cerebral Ischemia: Defining the Acute Infarct Core. *Transl Stroke Res.* 2015;6(3):234-41.
96. Platt SR, Holmes SP, Howerth EW, Duberstein KJJ, Dove CR, Kinder HA, et al. Development and characterization of a Yucatan miniature biomedical pig permanent middle cerebral artery occlusion stroke model. *Exp Transl Stroke Med.* 2014;6(1):5.
97. Zhang R, Bertelsen LB, Flø C, Wang Y, Stødkilde-Jørgensen H. Establishment and characterization of porcine focal cerebral ischemic model induced by endothelin-1. *Neurosci Lett.* 2016;635:1-7.
98. Tanaka Y, Imai H, Konno K, Miyagishima T, Kubota C, Puentes S, et al. Experimental model of lacunar infarction in the gyrencephalic brain of the miniature pig: neurological assessment and histological, immunohistochemical, and physiological evaluation of dynamic corticospinal tract deformation. *Stroke.* 2008;39(1):205-12.
99. Duberstein KJ, Platt SR, Holmes SP, Dove CR, Howerth EW, Kent M, et al. Gait analysis in a pre- and post-ischemic stroke biomedical pig model. *Physiol Behav.* 2014;125:8-16.
100. Plum F, Posner JB, Hain RF. Delayed neurological deterioration after anoxia. *Arch Intern Med.* 1962;110:18-25.
101. Benarroch EE. Oligodendrocytes: Susceptibility to injury and involvement in neurologic disease. *Neurology.* 2009;72(20):1779-85.
102. Gerdes JS, Walther EU, Jaganjac S, Makrigeorgi-Butera M, Meuth SG, Deppe M. Early detection of widespread progressive brain injury after cardiac arrest: a single case DTI and post-mortem histology study. *PloS One.* 2014;9(3):e92103.

Annexe 1

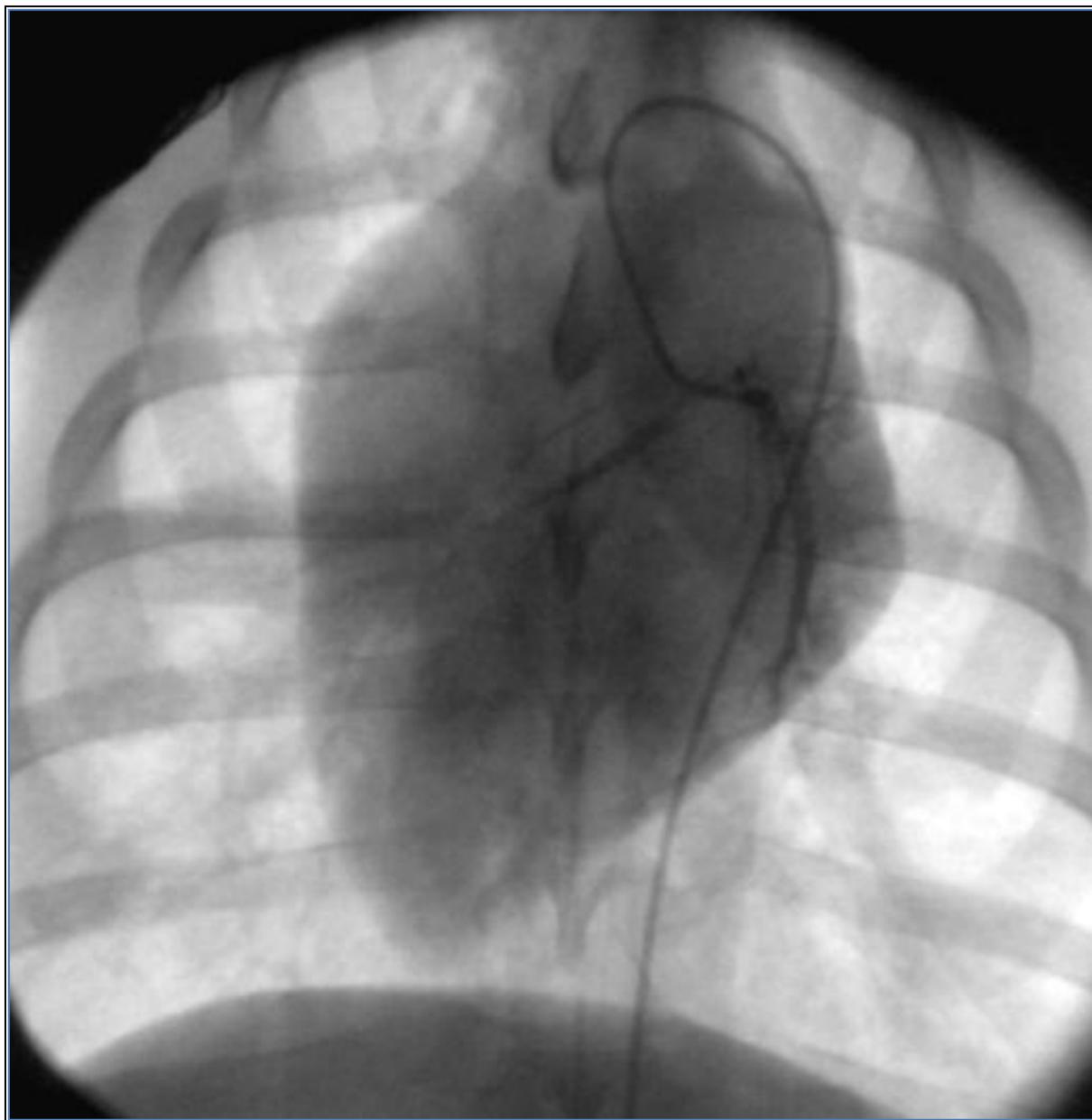


Graphiques de l'évolution temporelle du signal pondéré en T1 pour chaque région anatomique des 3 derniers cochons.



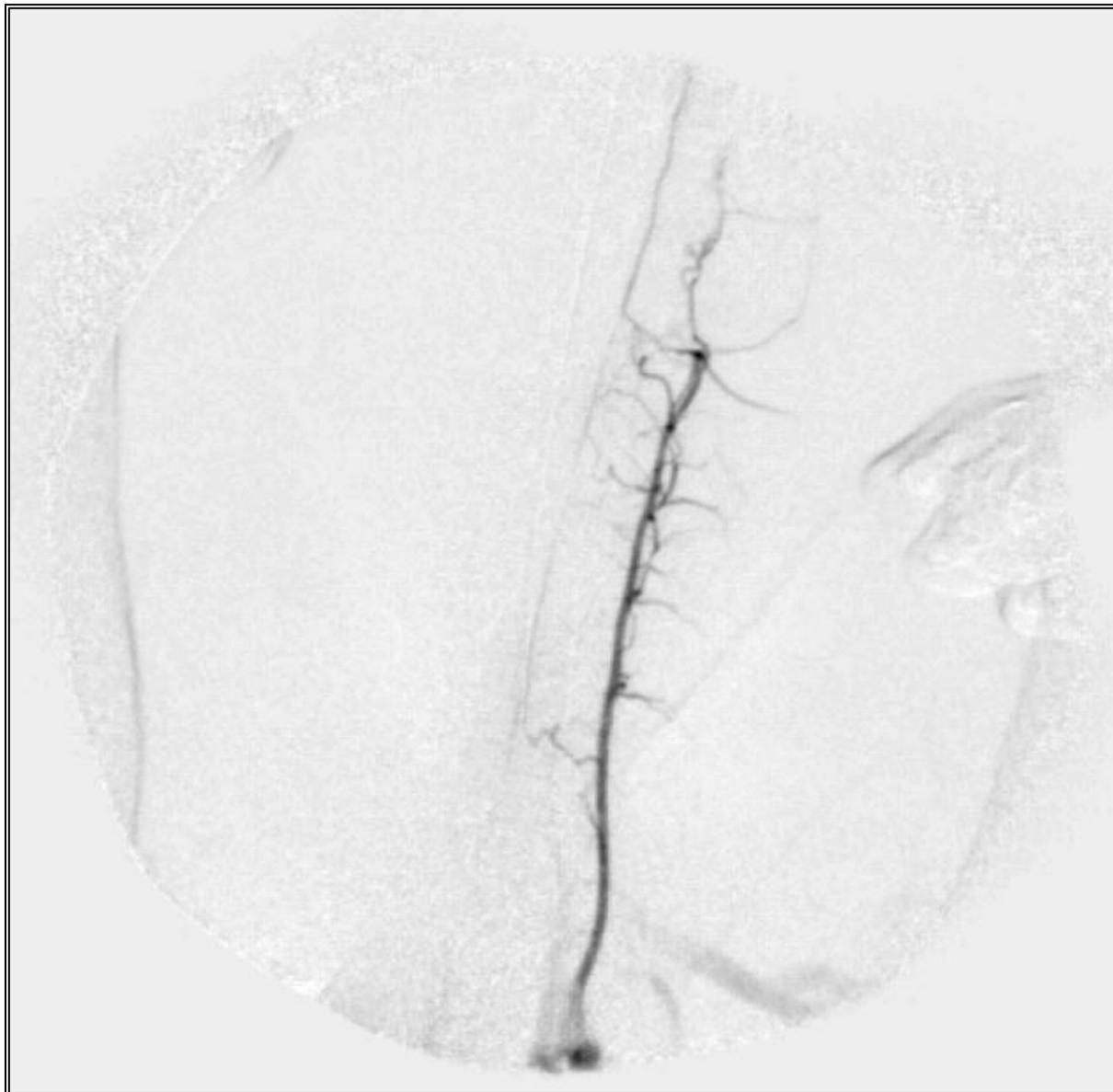
Graphiques de l'analyse par un modèle mixte de l'évolution temporelle du signal pondéré en T1

Annexe 2



Coronarographie avec un catheter intra artériel JKL 4 French avant embolisation au gelitaspon (Curaspon®)

Annexe 3



Série angiographique de l'artère vertébrale gauche chez le cochon.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Pr Jean Michel SERFATY

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Pr Jean Michel SERFATY

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

IRM CEREBRALE DE LA MORT SUBITE CHEZ LE COCHON DANS LES PREMIERES HEURES SUIVANT L'ARRET CARDIO-RESPIRATOIRE

RESUME

Introduction : l'objectif est de déterminer la cinétique de survenue des lésions ischémiques cérébrales en IRM après un arrêt cardiaque sans réanimation chez le cochon.

Matériel et Méthodes : 6 cochons (32-38 kg) ont été anesthésiés et monitorés avant de réaliser une IRM cérébrale 1,5T pré-interventionnelle. L'arrêt cardiaque a ensuite été obtenu par occlusion de l'artère coronaire gauche par voie endo-vasculaire. Les séquences d'IRM cérébrale ont été répétées dans le temps immédiatement après l'embolisation de l'artère coronaire gauche et une PaCO₂ inférieure à 16 mmHg. Des séquences pondérées en diffusion (DWI avec ADC) et T2-mapping ont été répétées pendant une durée maximale de 3 heures pour les 3 premiers animaux puis des séquences T1-mapping, T2-mapping et DWI avec ADC ont été répétées pour les 3 animaux suivants. Les mesures de signal du parenchyme cérébral ont été effectuées sur sept régions d'intérêt (ROI) avec des ROI délimitées manuellement et comportant de la substance grise et de la substance blanche. Le délai entre l'arrêt cardiaque et la mesure de chaque ROI a été enregistré. Les analyses statistiques s'appuient sur des modèles linéaires mixtes segmentés.

Résultats : l'ACR a été induit chez les 6 cochons avec les premières séquences IRM réalisées à 110.0 ± 55.0 s, une durée maximale d'observation de 3.5 heures et une analyse moyenne en IRM de 123.5 ± 58.0 min. Il n'y avait pas de différence significative de signal pondéré en T1, en T2 et en diffusion entre les animaux et les différents ROI. L'ADC chutait rapidement avec un point d'inflexion après 13,2 min, IC95% = [12,1; 14.4], atteignant 66,8% de sa valeur initiale. L'ADC a chuté de 22,44 mm² / s toutes les minutes pendant la première étape et de 0,13 mm² / s toutes les minutes après 13 minutes. Il n'y avait pas de changement significatif du signal T1 et T2 dans le temps.

Conclusion : l'ADC diminue rapidement chez le cochon après un arrêt cardiaque non réanimé et atteint un plateau correspondant à 67% de la valeur initiale de l'ADC après 13 minutes. Il reste à démontrer que ce délai correspond à la limite ultime de constitution d'une nécrose cérébrale irréversible. Ceci est toutefois encourageant pour les perspectives de soins et de récupération des facultés neurologiques après la réanimation.

MOTS-CLES : arrêt cardiaque ; mort subite ; IRM cérébrale ; diffusion ; DWI ; ADC