



HAL
open science

La metformine a t-elle un effet protecteur vis à vis de lésions majeures d'ischémie-reperfusion induites par un arrêt cardiaque? Étude de survie et analyse avec score de propension

Barthélémy Vallée

► **To cite this version:**

Barthélémy Vallée. La metformine a t-elle un effet protecteur vis à vis de lésions majeures d'ischémie-reperfusion induites par un arrêt cardiaque? Étude de survie et analyse avec score de propension. Chirurgie. 2019. dumas-03235465

HAL Id: dumas-03235465

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03235465>

Submitted on 25 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**La metformine a t-elle un effet protecteur vis à vis de
lésions majeures d'ischémie-reperfusion induites par
un arrêt cardiaque ? Étude de survie et analyse avec
score de propension**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD des
Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 8 Novembre 2019

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

VALLEE BARTHELEMY

Examineurs de la thèse :

M CARLES Michel

Docteur en Médecine, Professeur.
Président du jury

M JABER Samir

Docteur en Médecine, Professeur.

M JUNG Boris

Docteur en Médecine, Professeur

M DE JUNG Audrey

Docteur en Médecine,
Maitre de Conférence des Universités

Mme ROLLE Amélie

Docteur en Médecine, Chef de Clinique
Directrice de la thèse

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Président de l'Université : Eustase JANKY
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

NEVIERE Rémi	Physiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 19 44 99
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83
Thierry DAVID	Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88
DE BANDT Michel	Rhumatologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21 01 Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 28
SAINTE-ROSE Christian	Neurochirurgie Pédiatrique CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 73 27 27
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 11
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie Hygiène hospitalière CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CH de CAYENNE Tel : 05 96 55 24 24
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Michel CARLES	Anesthésie-Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES Tel : 05 90 89 17 74
Magalie DEMAR-PIERRE	Parasitologie et Infectiologue CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50

Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 0690 39 56 28
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale Cabinet libéral au Gosier Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90
MEJDOUBI Mehdi	Radiologie et Imagerie CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 38 05 20
VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique Et cardiovasculaire CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 03 86 87
DJOSSOU Félix	Maladies Infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tél : 0694 20 84 20
Christophe DELIGNY	Gériatrie et biologie du vieillissement CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 55
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 06 94 97 80 48
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 61
Moustapha DRAME	Epidémiologie Economie de la Santé CHU de MARTINIQUE
Professeurs des Universités Associé	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37
Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90 89 13 00
TABUE TEGUO Maturin	Médecine interne : Gériatrie et biologie Du vieillissement CHU de GUADELOUPE Tel : 0690 30 85 04
GELU-SIMEON Moana	Gastroentérologie CHU de GUADELOUPE Tel : 06 90 83 78 40 - Fax : 05 90 75 84 38
BACCINI Véronique	Hématologie, Transfusion CHU de POINTE- À - PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 77
MASSE Franck	Médecine Générale Tél : 0596 56 13 23
CARRERE Philippe	Médecine Générale Tél : 0690 99 99 11
Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte	Endocrinologie CHU DE GUADELOUPE
FIGEAC Marion	Gastro-entérologie 0590893433
CHAUMONT Hugo	Neurologie CHU de GUADELOUPE
BUTORI Pauline	ORL CHU de GUADELOUPE Tel :0590 89 14 50 Tel : 05 90 89 14 55
BONIFAY Timothée	Médecin Générale CHU de Cayenne Croix rouge Tel : 06 90 99 99 11
DURTETTE Charlotte	Médecine Interne CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 55
RENARD Guillaume	Chirurgie Orthopédique CHU de MARTINIQUE Tel : 06 96 26 27 33

CHEVALLIER Ludivine	Chirurgie Générale et VIS CH de CAYENNE Tel : 06 70 86 88 91
SYLVESTRE Emmanuelle	Maladies Infectieuses CHU de MARTINIQUE Tel : 06 20 60 31 36
POUY Sébastien	Cardiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 06 66 44 56 15
HUYGHUES DES ETAGES Gunther	ORL CHU de GUADELOUPE
HENNO Florent	Anesthésiologie/Réanimation CHU de GUADELOUPE Tel : 06 37 85 15 28
PASQUIER Jérémie	Maladies Infectieuses maladies Tropicales CHU de MARTINIQUE Tel : 05 90 93 46 16
MONFORT Astrid	Cardiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 72
PERROT Emmanuel	Urologie CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90
JEREMIE Jean-Marc	Psychiatrie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44
TRAMIER Ambre	Gynécologie Obstétrique CHU de GUADELOUPE Tel : 0590 89 19 89
SAINTE-ROSE Vincent	Parasitologie CH de Cayenne Tel : 05 90
ROLLE Amélie	Anesthésie-Réanimation CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90
CARPIN Jamila	Médecine Générale Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Tel : 0690 72 12 04
PLACIDE Axiane	Médecine Générale CHU de MARTINIQUE Tel : 0690 30 75 19
NIEMETZKY Florence	Médecine Générale CH de CAYENNE Tel : 0694 16 15 31

BLAIZOT Romain	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 0694 08 74 46
PARSEMAIN Aurélie	ORL CHU de GUADELOUPE Tel : 0694 08 74 46
DUDOUIT Sylvain	Chirurgie Orthopédique CHU de GUADELOUPE Tel : 0596

AVANT-PROPOS ET REMERCIEMENTS

Au **Professeur Carles**, merci de m'avoir confié ce travail et d'avoir participé grandement à sa réalisation. Merci de m'avoir initié au plaisir de la recherche clinique et aux ressorts de la publication. Merci également de votre accessibilité, de votre enseignement et de votre amour des patients. C'est promis, je prendrais soins d'eux comme il se doit dans la clinique « de la thune et du bonheur » où on ne fait pas que des ménisques. J'espère que vous viendrez nous voir un jour là bas et que vous ne serez pas déçu.

Au **Professeur Jaber**, merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'être venu en personne. Merci également de m'avoir fait confiance au sein de votre service ainsi qu'au niveau de la Clinique Saint Jean alors que j'étais jeune et inexpérimenté. J'espère avoir progressé depuis et pouvoir travailler avec vous de nouveau.

Au **Professeur Jung**, merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir fait le déplacement alors même que nous n'avons jamais eu l'occasion de travailler ensemble. Entrecroisés au détour d'un couloir de l'hôpital Lapeyronie c'est avec plaisir que j'ai assisté à vos cours durant mon cursus.

Au **Docteur De Jong**, merci Audrey d'avoir accepté de juger mon travail de thèse même si celui-ci n'émane pas de toi. Tu restes présente à plusieurs moments clés de ma jeune carrière et j'espère qu'il en continuera ainsi. Je ne te remercierai jamais assez de la confiance que tu as pu placer en moi sans hésiter quand je n'étais encore qu'un jeune remplaçant, frappant à la porte de la clinique Saint Jean. Merci pour l'accompagnement et la bienveillance à mon égard dont tu as su faire preuve. Pussions nous continuer à travailler ensemble pour de longues années.

Au **Docteur Rollé**, ou plutôt devrais-je dire Amélie. A la fois co interne, collègue, co remplaçante puis chef de clinique et maintenant directrice de ma thèse. Ton parcours à 200 km/h force le respect et l'admiration ; j'espère que tu arriveras à ralentir et te poser dans les années à venir. Merci d'avoir dirigé cette thèse et surtout d'avoir rattrapé le coup plusieurs fois. Puisse tu trouver ta voie comme j'ai eu la chance de le faire. Tu es une personne exceptionnelle et je te souhaite le meilleur.

Au **Professeur Capdevila**, merci d'avoir eu confiance en moi pour la suite et encore désolé pour la désagréable surprise du séminaire d'octobre. Je me suis trouvé depuis et j'espère ne pas vous décevoir en exerçant au sein de votre service.

A ma femme, **Laure**, tout simplement merci. Merci de faire partie de ma vie, de m'aimer et de m'avoir apaisé. Tu es cette lumière qui me guide depuis notre rencontre au sein du brouillard de mes doutes. Un tour du monde en sac à dos, une demande en mariage, un déménagement en Guadeloupe et tu es toujours là pour mon plus grand bonheur. Merci de poursuivre l'aventure à mes côtés et bientôt en famille pour nos plus belles années à venir.

A mes parents, **Catherine et Olivier**, présents depuis le début. Merci de votre soutien indéfectible durant ces années qui n'auront pas été de tout repos. Merci pour tous ces souvenirs en famille et pour les valeurs que vous m'avez transmises. J'ai hâte de vous retrouver pour partager d'autres moments dans une famille qui s'agrandit.

A mes deux petits frères, **Victorien et Cyprien**, le chemin que j'ai choisi de tracer n'aura pas été toujours évident pour vous mais vous avez réussi à trouver chacun votre voie et le bonheur qui va avec. Je suis fier de votre réussite et vous souhaitez le meilleur pour la suite à tous les deux. Vivement les prochaines vacances en famille !

A ma famille, **Nathalie, Nanou, Papy Michel, Grand mère, Jean François** vous ne pouvez pas être présents aujourd'hui mais je sais que c'est avec émotion que vous serez avec moi.

A mon grand pote **Hervé**, tu seras toujours mon éternel voisin au grand cœur avec qui on partage les rires et les peines. Ne traines pas trop en Australie car tu va me manquer vieux frère. Il me tarde de retourner boire des pintes en ta compagnie cogno.

A **Steph et Seb**, on pourrait presque dire que vous êtes des modèles sinon que vous nous inspirez. Le château, la Tesla, l'anesthésie en clinique et surtout Émeline et Léane qui sont les petites filles dont on rêve et qui m'ont débloqué « un truc » avec les enfants. Bientôt notre tour et on pourra partir en vacances avec les cousins.

A ce bon vieux **Guigui**, ton incomparable capacité à prendre des coups de soleil et à peler du nez me rendent déjà nostalgique du Brésil. Éclatez vous bien à la Réunion avec Marie mais n'y passez pas trop de temps et pensez à rentrer un jour. On viendra vous voir quoi qu'il advienne soit en sur !

A ce bon vieux **Guston**, ta gestion de l'imprévu avec ce flegme qui te caractérise me fais toujours autant sourire, hâte de passer te voir à Font Romeu cet hiver et plus tard en Breizh.

A **Medhi**, Co interne et ami et surtout bientôt Co Chef ! Vivement le retour de la saison de Kite et de Wake qu'on aille se jeter à l'eau en lendemain de garde !

A **Jeanne**, tour à tour co interne puis colloc' c'est grâce à toi que je mange du beurre salé tous les matins maintenant. On passera vous voir en Bretagne du côté de Rennes ou de Vannes car de toute façon c'est sur la route de tout !

A **Roro et Momo**, que de souvenirs avec vous deux et toute la bande au Brésil ou à Montpellier. Vous êtes la joie de vivre incarnée ne changez surtout pas, on a encore de belle tranche de rigolade à se payer.

A **Hélène**, je me souviens de ta première garde de chef et c'était avec moi, en réa cœur à pousser un greffé sous ECMO au scanner à 3h du matin. Je râlais mais finalement le courant est passé ! Tu es une personne formidable avec un petit regret que tu n'ais finalement pas été ma directrice de thèse mais la vie est ainsi (et l'ECMO post chirurgie thoracique aussi).

Au **Docteur Charbit**, tu caches finalement des émotions sous cet aspect d'ours mal léché. Merci pour ton enseignement et pour avoir cru à un petit branleur débarqué des Antilles. Tu lui as permis de grandir et de s'épanouir dans son métier (promis j'ai arrêté les bicarbonates dans le polytraumatisé). Je te retrouves bientôt de l'autre côté du DAR A.

A **Antoine et Célia**, les personnes les plus gentilles et agréables que j'ai été amené à croiser. Ça fait un bail qu'on se côtoie depuis les débuts un peu chaotiques de notre internat mais vous êtes toujours aussi beaux. Ta rigueur au travail et ton sens du devoir m'impressionnent toujours autant que tes abdominaux. J'espère vous voir à votre tour lors de notre mariage.

A **Khanh et Benjamin**, une rencontre courte mais intense lors de votre passage dans les îles mais qui restera comme une des plus belles que j'ai faite. Vous nous suivez maintenant sur le chemin de la parentalité et j'espère pouvoir partager encore de bons moments avec vous et surtout encore quelques sessions de kitesurf et de jeux.

A l'équipe de réanimation du CHUPAP, **Bertrand, Pascale, Marc, Fred, Fanny, Rémi, Bernard**. Vous m'accompagnez maintenant depuis le début de mes aventures et vous êtes tous plus formidables les uns que les autres. Puissiez vous rester accomplis et investis dans cet environnement difficile et dans d'autres pour certains. Ce semestre passé avec vous fut la clôture de mon internat et il fut riche d'enseignements. Merci à vous tous encore une fois.

A l'équipe d'anesthésie du CHUPAP, **Gael, Zenar, Florent, Mathieu, Ludric, Marina, Madame Désirée, Léna, Patrick, Yannick, Corinne**, et j'en passes vous m'avez tous apporté beaucoup tout au long de mon internat et je vous en remercie. Vous êtes une superbe équipe et de très belles rencontres, en espérant continuer à travailler avec vous à l'avenir. Continuez à veiller sur les petits jeunes que nous sommes.

A l'équipe des soins C de la clinique Saint Jean, vous m'avez vu arriver tout piou piou et vous m'avez accompagné avec patience et bienveillance en me regardant grandir. Merci à tous pour ces moments passés entre ces murs et en dehors et notamment à **Solène, Samira, Laëticia, Marc, Laure, Vanille, Margaux, Clément, Nadjat, Edith, Audrey** et j'en passe. Attention à vous car je reviens et ça va pas être triste.

A mes potes de fac, **Richard, Frizou, Vincent, Doudou, Anabelle, Suzanne**, on à passé des bons moments ensemble et d'autres sont à venir même si chacun à pris une trajectoire différente. Le Nord restera notre repaire à tous !

A tous ceux que j'ai eu l'occasion de croiser durant ce long internat qui se termine aujourd'hui et avec qui j'ai eu le temps d'échanger un rire, une blague, une discussion sérieuse, un avis, une peine. Merci d'avoir pris le temps d'échanger et discuter car c'est ce qui donne du piment au quotidien.

A **JB et Laurent**, partis trop tôt.

TABLE DES MATIERES

Table des matières

AVANT-PROPOS ET REMERCIEMENTS	8
TABLE DES MATIERES	12
Introduction	13
Method	14
Results	16
Discussion	23
References	26
SERMENT D'HIPPOCRATE	28
DEMANDE D'IMPRIMATUR.....	29
RESUME DE LA THESE.....	30

Introduction

Ischemia-reperfusion (IR), *i.e.* tissue hypoxia (blood supply restriction) followed by reoxygenation (restored perfusion), is involved in frequent clinical circumstances, from myocardial infarction to sickle cell disease, is also a major mechanism of post-surgical morbi-mortality, and the primary factor of cardiac arrest poor prognosis^{1,2}. Since foremost causes of worldwide mortality are ischemic heart disease and stroke (except for sub Saharan Africa), IR represents a global health challenge³. Therefore, it is a major concern for physicians and significant efforts are made to prevent and/or protect against IR deleterious consequences.

Cardiac arrest is an universal health issue⁴. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) is the recommended algorithm allowing the heart to recover⁵. Thus, CPR, by restoring organ perfusion after a cardiac output breakdown, is a whole multiorgan IR condition. Medication taken at the time of the cardiac arrest could have consequences on the prognosis, mainly if they own protective properties against IR, as reported for some drugs in other critical conditions, for instance statins in ICU-admitted patients⁶. Main improvement of cardiac arrest prognosis overtime have been made by reducing the time to rescue but no medication has proven yet its benefit in term of short term survival.

Pharmacological pre- or post-conditioning aims to reduce IR injury by an exposure to a drug acting on signaling pathways involved in molecular response to IR⁷; several candidates have been assessed over the last 30 years, with disappointing results at the time, particularly in comparison with ischemic preconditioning^{7,8}.

Metformin is a worldwide-prescribed antidiabetic drug, acting as an insulin-sensitizing agent that reduces hepatic glucose output and increases the uptake of glucose in peripheral tissues. Metformin ability to be a IR preconditioning drug has been explored in animal models with equivocal results in either diabetic or non-diabetic models^{9,10}. Potential mechanisms of action and molecular targets of metformin cardio protective drug have been reviewed elsewhere¹¹. A prospective randomized clinical studies in non-diabetic patients was unable to demonstrate a benefit of metformin, given as a postconditioning¹² treatment, on myocardial IR damages. However, consistent with preclinical data, several clinical reports plead for a potential protective effect of metformin in various settings of sterile and non-sterile inflammation, including IR¹³⁻¹⁶.

Diabetes, as well as hypertension, obesity and smoking, is a recognized global risk factor of coronary heart disease¹⁷, which is a leading cause of cardiac arrest. Retrospective data suggests that diabetes status could be associated with a decrease in survival after an in- or out-hospital cardiac arrest (IHCA or OHCA)¹⁸, but without reporting patient's treatment at the time of the cardiac arrest¹⁹.

The hypothesis of this study is that metformin, as a daily treatment before hospital admission, could improve the prognosis of patients admitted in the Intensive Care Unit (ICU) for a cardiac arrest, compared to patients without previous metformin treatment, regardless of diabetes status.

Method

Study design and setting

We performed a retrospective single academic medical center study (University Hospital of Guadeloupe UHG, French West Indies – Guadeloupe, France) about patients admitted for a resuscitated cardiac arrest in the ICU (the sole on the Island). Guadeloupe is a French island in the Leeward Islands (Lesser Antilles) and, at the administrative level, an overseas department and an outermost region of the European Union, sharing the same health system than mainland France. The population is around 400000 people, mainly Afro-Caribbean, white European, Indian, Middle-Eastern and Chinese.

The urgent medical aid service, i.e. SAMU, provides advanced emergency treatment to OHCA or IHCA in Guadeloupe, bringing each surviving patient after an initial CPR to the UHG-ICU. The most remote places from UHG over the island are less than 70 kilometers (43 miles) from the UHG, with evacuation by road or air (helicopter). The SAMU standard of care follows the French guidelines for cardiac arrest (SFMU, <https://www.sfm.org>). Defibrillator availability outside the UHG is unlikely, due to the under equipment of the territory.

Guadeloupe has in excess cardiovascular diseases and a high rate of diabetes, around two times more in comparison to mainland France, as well as a higher crude mortality rate²⁰.

After approval by our institutional ethical review board (registration number 11_092019_METAC) of all aspects of this study, with a waiver of informed consent, all patients admitted to the ICU for resuscitated cardiac arrest, no matter OHCA or IHCA, were retrospectively included, if a minimal return of a spontaneous circulation ROSC (for early deceased patients in the ICU) of 20 minutes was obtained. Cardiac arrest is defined as a patient who received chest compressions or defibrillation and ROSC.

Data were extracted from the ICU computerized medical charts and the PMSI, the French hospital discharge database (ICD-10 cardiac arrest request: I46). The complete pre hospital timing is not available for analysis because the lack of computerized SAMU medical chart, except No-Flow and Low-Flow times.

Clinical and biological data

For analysis, demographics data (birthdate, sex), past medical history from the relatives, family practitioners and personal prescriptions reported in the ICU medical chart were collected. Site of cardiac arrest (OHCA or IHCA), dates of entry, discharge from ICU and death if so, were reported within 28 days (4 weeks) after hospital admission. Initial biological data are extracted from the hospital laboratory (DBSYNERGY™ software).

Duration of No-Flow, as time from cardiac arrest to CPR beginning and Low-Flow as time with active CPR are systematically collected.

Severity scoring as SAPSII, predictive of the in-hospital mortality, and SOFA (sequential organ failure assessment score) to evaluate the multiple organ failure, were calculated for each patients.

Analysis and statistical method

Anonymized data were entered on an Excel™ - Microsoft sheet and once completed (after exclusion of incomplete charts), transferred to IBM® – SPSS® statistics software (v 24.0.0.0) for analysis.

Data are expressed as mean \pm standard deviation or percentages. In accordance with the aim of the study, initial description of the cohort was followed by an *a posteriori* comparative study. Comparison are scheduled to assess patients under metformin at the time of cardiac arrest *versus* others (MET *versus* NoMET), and survival at D28 (Alive *versus* Deceased groups). We derived a predicting model of mortality at the admission in the ICU after an OHCA/IHCA by using variables that are clinically relevant and available at the time of ICU admission. The model (logistic regression) was reduced using a stepwise backward elimination process based on a liberal P value of 0.20 or if the efficiency of the model was impacted as a result of the removal of the variable. Univariate comparative study used Chi-2 or Fisher exact tests (depending on data distribution) to compare categorical variables, and a Student-t test or a Mann Whitney U-test (if required) for continuous variables. For the multivariate model, data are reported as Odd ratio and 95% confidence intervals are. Multiple logistic regression analysis was used to estimate the independent effects of metformin use on survival at D28. Categorical included variables were asystole on the first EKG and metformin treatment at the time of cardiac arrest while continuous variables were the number of iterative cardiac arrest, the SOFA and SAPSII, No-Flow and Low-flow durations, and lactate.

The Kaplan Meier estimator was used to compute a survival analysis between the two groups (MET *versus* NoMET). The non-parametric Log rank test (Mantel Cox model) was associated to estimate the survival difference between groups. A secondary analysis taking into account the low-flow duration (cut-off 20 min, based on previously published data²¹) was planned. Tests were interpreted at the significance level (≤ 0.05).

Then, we performed a propensity score matched analysis; first to estimate the probability to receive metformin; second to match each patient to a control we used following methods (“exact”, “nearest”, “subclass”); Third to evaluate quality of matching and finally evaluate the outcome (D28 survival, express by odds ratio OR). Covariates for the propensity-score model were chosen by starting with a model including only age, sex, BNP, CRP, which were thought to be confounders for metformin treatment and outcome of interest²² and then added additional clinical covariates that needed to be balanced between metformin treated and non-treated (control) groups. The following covariates were included in the final model: age (years), sex, diabetes, arterial hypertension, renal insufficiency, cardiac failure, dyslipidemia, statins, obesity, tobacco, insulin therapy.

We finally used a logistic multivariate analysis to perform an optimized model of risk factor associated to the D28 mortality, using variables adjusted to the propensity score.

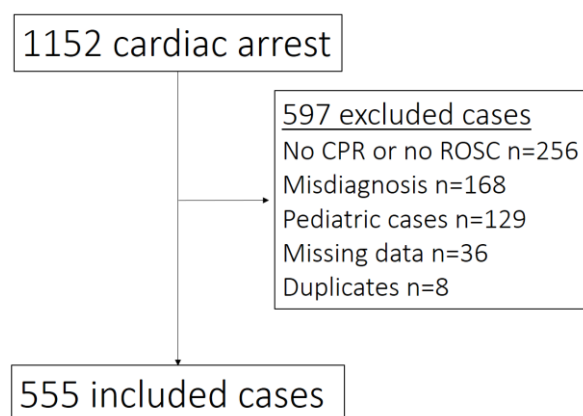
Sample size calculation

Based on preliminary data from our ICU, we hypothesized that 30% of patients admitted in ICU are diabetic and 30% of diabetic patients are taking metformin at the time of the cardiac arrest. Based on literature data, we assumed that the overall in-hospital mortality for cardiac arrest admitted in ICU (no matter OHCA or IHCA) was roughly 80%²³. Our hypothesis is that patients under metformin at the time of cardiac arrest should have a 15% hospital mortality decrease, in comparison with cardiac arrests without metformin (regardless of the diabetic status). Aiming to obtain an Odd ratio of mortality occurrence less than 1 with a 95% confidence interval not including 1 ($p \leq 0.05$) for patients under metformin (as an approach of the relative risk), the minimal number of patients to be included is 510. Taking into account the admission of 91 patients in 2018 in our ICU for resuscitated cardiac arrest, a retrospective inclusion period of 6 years was scheduled.

Results

The period of inclusion was December 1st, 2012 to December 1st, 2018 to achieve a minimal sample size of 510 patients, as expected (see upper). The flowchart of the study is reported figure 1. Finally, 555 patients were included for analysis on the study period.

Figure 1: Flowchart of the study



General data are reported table 1. On purpose to assess differences between patients under metformin *versus* not (MET *versus* NoMET), comparative data are also reported table 1.

The hypothesis of metformin-intoxication was evoked in 4 cases in MET (no metformin dosage), with immediate dialysis for all of them and no early death (before 48h of ICU admission).

Related to a significant decrease of crude mortality in MET *versus* NoMET, we then reported the data comparison, at D28, of living *versus* deceased patients (table 2).

Among diabetic patients (n=202), the mortality in MET (n=62) *versus* NoMET (n=140) was 67% *vs* 80%, $p=0.04$. We then compare living (n=47) *versus* deceased (n=155) patients at D28 in this sub group of diabetic patients (table 3).

Besides the previously described criteria of severity of cardiac arrest, such as SAPSII and SOFA scores, NoFlow/LowFlow duration, asytle and higher lactate level, a treatment with metformin is conversely

associated with a better prognosis (two times more treated patients in the survival group). The multivariate analysis reported table 4 identified independent criteria associated to D28 mortality, a treatment with metformin at the time of the first cardiac arrest remaining an independent criterion associated with survival (OR 0.477 [0.237-0.957]).

The survival curves (Kaplan Meier) reported figure 2, showed a better survival in MET through 28 days (panel A, log-rank test; $p=0.031$); then focusing on the ischemia duration (Low-Flow cut-off = 20 minutes) combined to metformin treatment or not (panel B, stratified log-rank test; $p=0.027$).

Table 5 presents the main characteristics of MET *versus* NoMET, before and after matching. The predicting model for D28 death-related criteria, after adjusting to the propensity score, shows that three criteria previously reported in the multivariate analysis remains significantly associated to death (i.e. Asystole on the first EKG, number of iterative cardiac arrest and SAPSII) while the metformin remains significantly associated to survival (table 6).

Table 1: General data and follow up, with comparison between groups receiving or not Metformin (MET versus NoMET, and related p values) at the time of initial clinical and biological data after the first cardiac arrest (irrespective of further cardiac arrest). Data are expressed in mean \pm standard deviation or percentage.

	All patients n=555	NoMET n=493	MET n=62	p value
Sex ratio	1.5	1.5	1.4	0.73
Age	61.7 \pm 15.7	61.2 \pm 16.2	65.4 \pm 10.6	0.05
Underlying condition				
Diabetes	36.4%	28.4%	100%	<0.01
Hypertension	57.3%	52.5%	95.1%	<0.01
Obesity (IMC over 35 kg/m ²)	13.3%	11.3%	29.0%	<0.01
Cardiac insufficiency	18.5%	18.8%	16.1%	0.60
Chronic renal insufficiency	15.6%	17.0%	4.8%	0.01
Dyslipidemia	14.0%	11.9%	30.6%	<0.01
Coronaropathy	12.0%	11.7%	14.5%	0.53
Cancer	9.1%	9.5%	6.4%	0.42
Antidiabetic and statin treatment				
Insulin	16.4%	15.6%	22.6%	0.16
Metformin	11.1%	-	-	
Oral antidiabetics other than Metformin	10.4%	6.9%	38.7%	<0.01
Statin	19.2%	16.2%	43.5%	<0.01
Number of cardiac arrest				
	1.5 \pm 1.1	1.4 \pm 0.9	1.7 \pm 2.0	0.87
First cardiac arrest				
In-hospital setting (vs Out-of-hospital)	74%	73%	77%	0.52
No flow (min)	1.5 \pm 3.2	1.6 \pm 3.3	0.8 \pm 1.8	0.08
Low flow (min)	15.9 \pm 13.2	16.0 \pm 12.7	15.2 \pm 16.6	0.64
First EKG : asystole (vs other)	71%	71%	67%	0.62
Etiology : cardiac vs others	34%	33%	37%	0.56
Etiology : respiratory vs others	29%	29%	28%	0.97
Initial biological blood test (at ICU admission)				
Leucocytes (giga/L)	13.2 \pm 8.7	13.0 \pm 8.5	14.7 \pm 10.1	0.16
Platelets (giga/L)	202 \pm 130	200 \pm 134	223 \pm 96	0.17
Hemoglobin (g/dL)	10.7 \pm 2.9	10.6 \pm 2.9	11.1 \pm 2.7	0.19
Lactate (mmol/L)	8.0 \pm 5.9	8.0 \pm 5.9	8.2 \pm 5.9	0.83
Glycemia (mmol/L)	11.7 \pm 9.1	11.5 \pm 9.2	13.5 \pm 8.1	0.16
Urea (mmol/l)	12.0 \pm 10.4	11.7 \pm 10.4	14.4 \pm 10.7	0.21
Creatininemia (μ mol/L)	247 \pm 260	199 \pm 134	223 \pm 96	0.17
Bicarbonates (mmol/l)	17.5 \pm 6.9	17.5 \pm 6.8	17.3 \pm 7.4	0.79
pH	7.1 \pm 0.2	7.2 \pm 0.1	7.2 \pm 0.2	0.80
Initial scoring and follow up				
SAPS II	75 \pm 23	74.9 \pm 23.2	76.1 \pm 22.9	0.69
SOFA	14.0 \pm 1.6	14.1 \pm 1.6	13.9 \pm 1.3	0.50
Death at D28	81.0%	82.5%	67.7%	<0.01
ICU length of stay (days)	9.2 \pm 23.0	9.1 \pm 23.8	9.4 \pm 14.4	0.92
Hospital length of stay after ICU admission (days)	10.7 \pm 18.6	10.3 \pm 18.2	13.7 \pm 21.0	0.18

Table 2: Univariate analysis of criteria, reported at the time of the first cardiac arrest, associated with survival *versus* death, at D28 after the first cardiac arrest. Data are expressed in mean \pm standard deviation or percentage.

	Alive n=115	Deceased n=440	p value
Sex ratio	1.5	1.5	0.99
Age	60.9 \pm 15.9	61.9 \pm 15.7	0.57
Underlying condition			
Diabetes	40.8%	35.2%	0.26
Hypertension	53.0%	58.4%	0.30
Obesity (IMC over 35 kg/m ²)	11.3%	13.8%	0.47
Cardiac insufficiency	17.3%	18.8%	0.71
Chronic renal insufficiency	12.1%	16.5%	0.24
Dyslipidemia	16.5%	13.4%	0.39
Coronaropathy	9.5%	12.7%	0.35
Cancer	4.3%	10.4%	0.04
Antidiabetic and statin treatment			
Insulin	12.1%	17.5%	0.16
Metformin	17.3%	9.5%	0.01
Oral antidiabetics other than Metformin	11.3%	10.2%	0.73
Statin	24.3%	17.9%	0.12
Number of cardiac arrest	1.2 \pm 0.6	1.5 \pm 1.1	<0.01
First cardiac arrest			
In-hospital setting (vs Out-hospital)	76%	73%	0.49
No flow (min)	0.6 \pm 1.5	1.8 \pm 3.5	<0.01
Low flow (min)	9.3 \pm 8.9	17.6 \pm 13.5	<0.01
First EKG : asystole (vs others)	51%	76%	<0.01
Etiology : cardiac versus others	38%	32%	0.26
Etiology : respiratory versus others	37%	26%	0.02
Initial biological blood test (at ICU admission)			
Leucocytes (giga/L)	12.4 \pm 6.4	13.4 \pm 9.2	0.28
Platelets (giga/L)	238 \pm 112	193 \pm 133	<0.01
Hemoglobin (g/dL)	11.3 \pm 2.4	10.5 \pm 3.0	0.01
Lactate (mmol/L)	4.9 \pm 4.2	8.9 \pm 6.0	<0.01
Glycemia (mmol/L)	11.3 \pm 6.8	11.8 \pm 9.6	0.70
Urea (mmol/l)	8.4 \pm 5.2	13.1 \pm 11.4	<0.01
Creatininemia (μ mol/L)	200 \pm 221	260 \pm 268	<0.01
Initial scoring			
SAPS II	61.9 \pm 23.3	78.5 \pm 21.8	<0.01
SOFA	13.3 \pm 1.3	14.2 \pm 1.6	<0.01

Table 3: Univariate analysis of criteria, reported at the time of the first cardiac arrest, associated with survival at D28 after the first cardiac arrest in the sub group of diabetic patients (n=202). Data are expressed in mean \pm standard deviation or percentage.

	Alive n=47	Deceased n=155	p value
Sex ratio	0.9	1.1	0.55
Age	66.3 \pm 13.0	66.2 \pm 11.7	0.95
Underlying condition			
Hypertension	87.2%	90.3%	0.58
Obesity (IMC over 35 kg/m ²)	14.8%	24.5%	0.16
Cardiac insufficiency	21.2%	21.9%	0.92
Chronic renal insufficiency	25.5%	30.3%	0.52
Dyslipidemia	29.7%	27.7%	0.78
Coronaropathy	10.6%	19.3%	0.16
Cancer	2.1%	9.6%	0.12
Antidiabetic and statin treatment			
Insulin	29.7%	49.0%	0.02
Metformin	42.5%	27.0%	0.04
Oral antidiabetics other than Metformin	27.6%	29.0%	0.85
Statin	42.5%	34.8%	0.33
First cardiac arrest			
In-hospital setting (vs Out-hospital)	85%	81%	0.61
No flow (min)	0.4 \pm 1.1	1.1 \pm 2.7	0.26
Low flow (min)	9.8 \pm 10.5	16.6 \pm 14.0	<0.01
First EKG : asystole	55%	74%	0.01
Initial biological blood test (at ICU admission)			
Leucocytes (giga/L)	13.6 \pm 7.3	14.3 \pm 9.1	0.64
Platelets (giga/L)	270 \pm 111	205 \pm 137	<0.01
Hemoglobin (g/dL)	10.8 \pm 2.4	10.3 \pm 2.8	0.26
Lactate (mmol/L)	5.5 \pm 4.5	8.7 \pm 6.1	<0.01
Glycemia (mmol/L)	12.5 \pm 7.5	13.6 \pm 8.8	0.50
Urea (mmol/l)	10.2 \pm 6.8	14.4 \pm 10.6	0.09
Creatininemia (μ mol/L)	273 \pm 282	336 \pm 308	<0.01
Initial scoring			
SAPS II	66.2 \pm 24.8	79.8 \pm 21.4	<0.01
SOFA	13.4 \pm 1.4	14.5 \pm 1.5	<0.01

Table 4 : Multivariate analysis (logistic regression) of criteria associated with mortality at d28 after a first cardiac arrest arriving in ICU. Results are expressed as Odd ratio and 95% confidence intervals (min-max).

	Odd ratio	Min 95CI	Max 95CI
Asystole on the first EKG	3.861	2.272	6.535
Number of iterative cardiac arrest	1.677	1.157	2.431
SOFA	1.430	1.198	1.707
No-Flow	1.146	1.008	1.302
Lactate	1.085	1.025	1.148
Low-flow	1.079	1.044	1.114
SAPSII	1.019	1.008	1.030
Metformin treatment at the time of cardiac arrest	0.477	0.237	0.957

Figure 2 : Survival analysis of the 555 patients **(A)** having or not an ongoing treatment by Metformin (MET vs NoMET) at the time of the first cardiac arrest and **(B)** having or not an ongoing treatment by Metformin at the time of the first cardiac arrest, with stratification on the Low-flow duration (cut off 20 minutes, groups MET- LF<20, MET-LF≥20, NoMET-LF<20, NoMET-LF≥20) – Kaplan-Meier curve (Log rank test using a Mantel-Cox model).

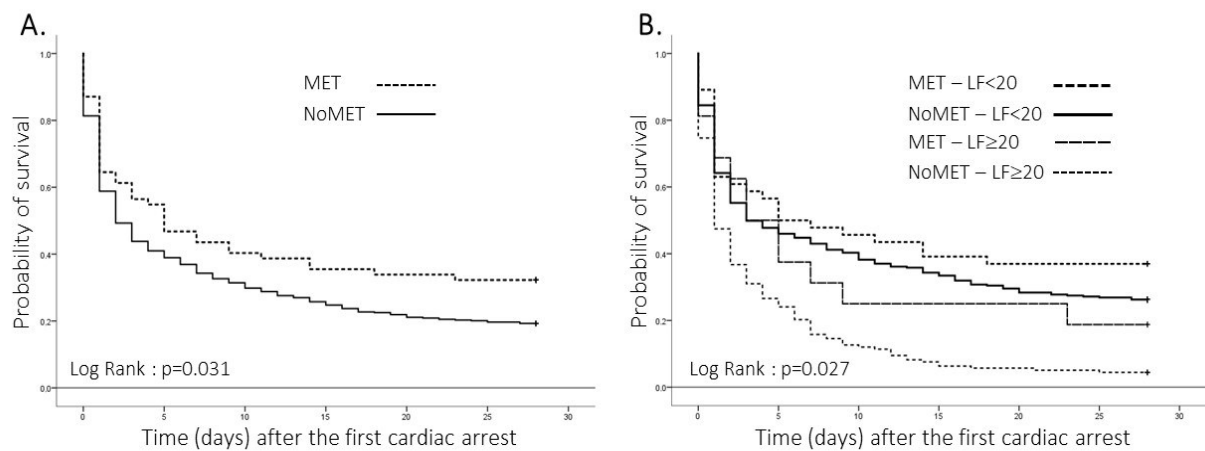


Table 5 : Main characteristics of patients in the unmatched and propensity-matched groups.

Patients characteristics and outcomes	Unmatched groups		P	Propensity-matched groups		P
	No Metformin (n = 493)	Metformin (n = 62)		No Metformin (n = 62)	Metformin (n = 62)	
Age (years)	61 ± 16	65 ± 10	0.06	67.84 ± 12	65.26 ± 10	0.20
Female gender	196 (40)	26 (41)	0.84	32 (52)	26 (42)	0.36
Diabetes	140 (28)	62 (100)	<0.01	62 (100)	62 (100)	1
Hypertension	259 (52)	59 (95)	<0.01	59 (95)	59 (95)	1
Obesity (IMC over 35 kg/m ²)	56 (11)	18 (29)	<0.01	13 (21)	18 (29)	0.40
Cardiac insufficiency	93 (19)	10 (16)	0.72	9 (15)	10 (16)	1
Chronic renal insufficiency	84 (17)	3 (5)	0.02	3 (5)	3 (5)	1
Dyslipidemia	59 (12)	19 (30)	<0.01	14 (23)	19 (31)	0.41
Insulin	77 (16)	14 (22)	0.22	20 (32)	14 (23)	0.31
Statin	80 (16)	27 (43)	<0.01	22 (36)	27 (44)	0.46
Tobacco	71 (14)	5 (8)	0.24	6 (10)	5 (8)	1

Values given as mean ± SD or number (%), BMI, body mass index

Table 6 : Results from the logistic regression analysis after propensity score matching. OR and 95%CI estimating the risk of D28 mortality.

	Odd ratio	Min 95CI	Max 95CI
Asystole on the first EKG	5.509	1.988	15.26
Number of iterative cardiac arrest	1.887	0.935	3.808
SAPSII	1.029	1.006	1.054
Metformin treatment	0.384	0.151	0.975

Discussion

In diabetic patients, suffering of massive IR related to a resuscitated cardiac arrest, a current treatment by metformin is associated with a better survival (15% more surviving patients at D28). This benefit seems to be even more significant when the time of multiorgan hypoxia (as roughly assessed by the Low-Flow duration) is longer, strengthening our findings. Using a propensity score matching reinforces our conclusions by reducing potential selection bias and confounding. These results suggest a protective effect of metformin and are important to initiate prospective evaluations, in the way to better define how to get the clinical protective effect of metformin against IR injuries, in various settings.

Since patients with and without a current treatment with metformin evidenced a very similar cardiac arrest history, in terms of initial location (more than two-thirds of IHCA), duration of hypoxia during CPR, severity scoring, biological data witnessing tissue metabolic injury (as does lactate²⁴) and etiology for the cardiac arrest, our results are based on reliable data. Because OHCA have some differences with IHCA, in term of so called “chain of survival” and survival rate²⁵, it is important to underline that the same distribution of cardiac arrest settings (OHCA *versus* IHCA) were included in the two groups (MET *versus* NoMET). In addition, being a single center study is an advantage to guarantee comparable standard of care. Differences between groups are in accordance with metformin use, the MET group including obviously only diabetic patients (so, associated with more hypertension, obesity and dyslipidemia²⁵) whereas the NoMET group has only a third of diabetic patients. To note, at the time of the cardiac arrest, no difference is noticed between MET and NoMET, for cardiac arrest data and biological one (suggesting no metformin-related renal impairment or over dosage), as well as for severity scoring. Altogether, these points support a good consistency of our data and the relevance of inferred results. Lastly, we pointed out that, for obvious reasons, only retrospective studies can be designed to address this issue (i.e. metformin previous treatment and cardiac arrest survival).

Analysis of D28 mortality-associated criteria identify some of usual and previously reported risks²³, as duration of No- or Low-Flow, number of repeated cardiac arrest, higher frequency of asystole on the first EKG, and higher lactate and renal impairment on the first post cardiac arrest blood tests; the severity scoring are also consistent with the prognosis. Therapeutic hypothermia was done for less than 10% of patients, so an analysis of this criterion was not justified, besides the fact that this approach remains questionable²⁶. Another adjunctive therapy for cardiac arrest (and still under evaluation), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was not quantifiable in our study; indeed, due to the remoteness of the only ECMO-provider center in the French West Indies (University hospital, Martinique island), no patient was treated by ECMO-assisted CPR.

Patients in the MET has 15% supplemental survival likelihood (MET *versus* NoMET analysis) and those in the surviving group took twice time more metformin (alive *versus* deceased analysis). To note, statin treatment, a putative preconditioning drug against sterile inflammation, didn't exhibit difference

between groups²⁷. The model derived from the multivariate analysis on mortality strengthens these results (except for creatinine rate), with metformin treatment showing up as the sole protective criterion in term of mortality.

Because in the control group, there were not only diabetic patients, we showed that in the subgroup of diabetic patients with and without metformin, survival difference and survival-related criteria were almost the same. In addition and for the same reasons, a propensity score approach was used to adjust for selection bias and confounding. Thus, the use of propensity score matching and multivariable regression modelling allow, in a robust manner, to demonstrate that three criteria are closely related to D28 mortality (asystole on the first EKG, number of iterative cardiac arrest and SAPSII), while metformin remains the only protective criterion.

The survival curve suggests that the survival difference appears early (5 to 7 days after the cardiac arrest) and keeps stable overtime. With an overall mortality as high as 81% and the strong link between death and the Low-Flow duration^{21,23}, we were interested to verify whereas the putative protective effect of metformin was present whatever the severity of ischemia. We choose the cut-off of 20 minutes of Low-Flow because it has been recognized as the relevant prognosis threshold²¹. After stratification on Low-Flow duration, it appears that the protective effect of metformin is even more significant in the subgroup with the longest duration of ischemia.

Metformin appears to be protective against IR injuries, but data in the literature are controversial at different levels. First, it is not clear if metformin acts as a preconditioning or post conditioning agent short time before or right after the IR event, both hypothesis supported by preclinical data, or as a protective treatment in the setting of a chronic intake before the IR event^{10,28-30}. Next, it is not proven that metformin could work no matter the diabetic status, data even more suggesting a restricted effect to diabetic patients³¹. Also, a role of the diabetic status itself in response of a IR event has been suggested³²; thus the balance between a protective role of metformin and a worsening status, i.e. diabetes, remains an unresolved issue. Clinical data stay scarce, focusing on myocardial ischemia³³. Prospective data remains disappointing particularly in non-diabetic patients^{31,34}, whereas chronic metformin treatment in diabetic could be effective²⁹. Interestingly, an article more than ten years ago in diabetic patients scheduled for surgery evaluated the postoperative events, related to the timing of the last metformin intake. The authors reported that, conversely to the recommended avoidance of preoperative metformin in scheduled surgery, closer to the surgery is the last metformin intake lower would be the occurrence of postoperative events³⁵. Finally, our data refers clearly to a protective effect of metformin under the condition of a chronic treatment.

Our study has some limits, mainly due to its retrospective design. If the metformin treatment was reliably reported by patients or relatives in the medical charts, we cannot report the duration of metformin treatment prior to the cardiac arrest nor the glycosylated hemoglobin of diabetic patients, because of the deficient medical follow up (for several reasons including lack of family practitioners and endocrinologists) in Guadeloupe. Thus, no data on diabetes severity before cardiac arrest can be

evaluated. Even if comparisons are reassuring, mixing OHCA and IHCA could induce unexpected bias. The data regarding the delay between the loss of consciousness and the beginning of the CPR are also lacking and could be a bias, partially minimized comparable data on patient's severity (scoring, lactate, etc...).

The mechanisms involved in such protective properties are still under investigation: signaling pathways supporting the protective effect of metformin against IR have been extensively explored, like reactive oxygen species, HIF, apoptotic signaling and more; all were assessed with encouraging data without being able to propose a global picture^{9,36,37}.

In conclusion, this study is the first clinical evidence of the protective effect of metformin against the most severe IR phenomenon, i.e. cardiac arrest, involving all human organs at the same time. We believe that these data will help to validate the benefit of metformin, as a chronic treatment, against IR injuries. Because of millions diabetic people around the world and the potential benefit of metformin, prospective clinical data are required to define larger indications and more precise treatment schemes of this drug. Finally, the potential benefit in non-diabetic patients and in sterile as well as non-sterile inflammation should be addressed.

References

1. Eltzschig, H. K. & Eckle, T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nat. Med.* **17**, 1391–1401 (2011).
2. Collard, C. D. & Gelman, S. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury: *Anesthesiology* **94**, 1133–1138 (2001).
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond. Engl.* **385**, 117–171 (2015).
4. Wong, C. X. *et al.* Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ.* **28**, 6–14 (2019).
5. Kleinman, M. E. *et al.* 2017 American Heart Association Focused Update on Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* **137**, e7–e13 (2018).
6. Huang, C.-H. *et al.* Relationship Between Statin Use and Outcomes in Patients Having Cardiac Arrest (from a Nationwide Cohort Study in Taiwan). *Am. J. Cardiol.* **123**, 1572–1579 (2019).
7. Heusch, G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* **116**, 674–699 (2015).
8. Hausenloy, D. J. & Yellon, D. M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat. Rev. Cardiol.* **13**, 193–209 (2016).
9. Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M. & Viollet, B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* **20**, 953–966 (2014).
10. Miki, T., Itoh, T., Sunaga, D. & Miura, T. Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc. Diabetol.* **11**, 67 (2012).
11. Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M. & Viollet, B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* **20**, 953–966 (2014).
12. Lexis, C. P. H. *et al.* Effect of Metformin on Left Ventricular Function After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Diabetes: The GIPS-III Randomized Clinical Trial. *JAMA* **311**, 1526 (2014).
13. Lexis, C. P. H. *et al.* Chronic metformin treatment is associated with reduced myocardial infarct size in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **28**, 163–171 (2014).
14. Christiansen, C. *et al.* Preadmission metformin use and mortality among intensive care patients with diabetes: a cohort study. *Crit. Care Lond. Engl.* **17**, R192 (2013).
15. Liang, H. *et al.* Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Crit. Care Lond. Engl.* **23**, 50 (2019).
16. Li, J. *et al.* Protective Effect of Metformin on Myocardial Injury in Metabolic Syndrome Patients following Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiology* **127**, 133–139 (2014).
17. Yusuf, S. *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond. Engl.* **364**, 937–952 (2004).
18. Echouffo-Tcheugui, J. B., Kolte, D., Khera, S., Bhatt, D. L. & Fonarow, G. C. Comparison of Survival After In-Hospital Cardiac Arrest in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am. J. Cardiol.* **121**, 671–677 (2018).

19. Parry, M., Danielson, K., Brennenstuhl, S., Drennan, I. R. & Morrison, L. J. The association between diabetes status and survival following an out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective cohort study. *Resuscitation* **113**, 21–26 (2017).
20. Filipovic-Pierucci, A., Rigault, A., Fagot-Campagna, A. & Tuppin, P. [Health status of populations living in French overseas territories in 2012, compared with metropolitan France: An analysis of the national health insurance database]. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **64**, 175–183 (2016).
21. Goldberger, Z. D. *et al.* Duration of resuscitation efforts and survival after in-hospital cardiac arrest: an observational study. *Lancet Lond. Engl.* **380**, 1473–1481 (2012).
22. Bergmark, B. A. *et al.* Metformin Use and Clinical Outcomes Among Patients With Diabetes Mellitus With or Without Heart Failure or Kidney Dysfunction: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Circulation* **140**, 1004–1014 (2019).
23. Andersen, L. W., Holmberg, M. J., Berg, K. M., Donnino, M. W. & Granfeldt, A. In-Hospital Cardiac Arrest: A Review. *JAMA* **321**, 1200–1210 (2019).
24. Gattinoni, L. *et al.* Understanding Lactatemia in Human Sepsis: Potential Impact for Early Management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2019) doi:10.1164/rccm.201812-2342OC.
25. Writing Group Members *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **133**, e38-360 (2016).
26. Chan, P. S. *et al.* Association Between Therapeutic Hypothermia and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* **316**, 1375–1382 (2016).
27. Christensen, S. *et al.* Preadmission statin use and one-year mortality among patients in intensive care - a cohort study. *Crit. Care Lond. Engl.* **14**, R29 (2010).
28. Yin, M. *et al.* Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **301**, H459-468 (2011).
29. Lexis, C. P. H. *et al.* Chronic metformin treatment is associated with reduced myocardial infarct size in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **28**, 163–171 (2014).
30. Gundewar, S. *et al.* Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. *Circ. Res.* **104**, 403–411 (2009).
31. Lexis, C. P. H. *et al.* Effect of Metformin on Left Ventricular Function After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Diabetes: The GIPS-III Randomized Clinical Trial. *JAMA* **311**, 1526 (2014).
32. Parry, M., Danielson, K., Brennenstuhl, S., Drennan, I. R. & Morrison, L. J. The association between diabetes status and survival following an out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective cohort study. *Resuscitation* **113**, 21–26 (2017).
33. Nesti, L. & Natali, A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. NMCD* **27**, 657–669 (2017).
34. El Messaoudi, S. *et al.* Effect of metformin pretreatment on myocardial injury during coronary artery bypass surgery in patients without diabetes (MetCAB): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **3**, 615–623 (2015).
35. Duncan, A. I. *et al.* Recent metformin ingestion does not increase in-hospital morbidity or mortality after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* **104**, 42–50 (2007).
36. El Messaoudi, S., Rongen, G. A., de Boer, R. A. & Riksen, N. P. The cardioprotective effects of metformin. *Curr. Opin. Lipidol.* **22**, 445–453 (2011).
37. Takiyama, Y. *et al.* Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1 α expression and oxygen metabolism. *Diabetes* **60**, 981–992 (2011).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

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

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

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont 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, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne 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.

**UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

SUJET DE LA THESE :

La metformine a-t-elle un effet protecteur vis à vis de lésions majeures d'ischémie-reperfusion induites par un arrêt cardiaque ? Étude de survie et analyse avec score de

THESE : MEDECINE

Qualification : Médecine Spécialisée

ANNEE : 2019

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2019ANTI0418

MOTS CLEFS : Arrêt cardiaque, Metformine, Préconditionnement, ischémie reperfusion, réanimation

RESUME DE LA THESE

Introduction : L'arrêt cardiaque (ACR) induit une forme massive d'ischémie reperfusion. La Metformine (MET) est l'antidiabétique oral le plus prescrit au monde et les données récentes tendent vers un effet protecteur contre l'ischémie reperfusion cellulaire. L'hypothèse de l'étude est que la MET prise de façon régulière avant un ACR permettrait une amélioration du pronostic post arrêt cardiaque.

Méthodes : Cohorte rétrospective de tous les patients admis pour un ACR intra ou extra hospitalier en réanimation, de Décembre 2013 à Décembre 2018. Répartition en 2 groupes : prise de Metformine pré arrêt cardiaque (MET) versus patients non exposés à la metformine (NoMET). Analyse de survie à J28 et utilisation d'une régression logistique et d'un modèle de Kaplan Meier pour analyse des facteurs associés à la survie. Association d'un score de propension et d'une analyse multivariée pour obtention d'un modèle optimisé d'analyse des facteurs associés à la survie.

Résultats : Inclusion de 555 patients, MET n=62 versus NoMET n=493. La survie à J28 était de 32.3% vs 17.5% (MET vs NoMET), $p < 0.01$. Dans le sous groupe diabétique (n=202), la survie MET vs NoMET était de 33% versus 20%, $p = 0.04$. En analyse multivariée plusieurs critères indépendants associés à la mortalité ont été identifiés mais la prise de Metformine antérieure à l'ACR est par contre un critère indépendant associé à la survie (OR 0.477 [0.237-0.957]). Après application d'un score de propension, on retrouve en analyse multivariée 3 critères indépendants associés à la mortalité précédemment identifiés (Asystolie initiale, nombre d'ACR, Score SAPSII), alors que la Metformine reste un critère indépendant associé à la survie.

Discussion : Il s'agit de la première étude clinique mettant en évidence un effet protecteur de la Metformine contre le phénomène d'ischémie reperfusion le plus sévère : l'arrêt cardiaque. Ces données sont une première étape pour valider le bénéfice de la Metformine au cours de l'ischémie reperfusion et ses conséquences. Ces implications pourraient s'étendre aux patients non diabétiques et dans les phénomènes d'inflammations stériles ou non.

JURY: Président : Pr CARLES Michel

**Juges : Pr JABER Samir
: Pr JUNG Boris
: Dr DE JUNG Audrey, MCU-PH
: Dr ROLLE Amélie**

