



HAL
open science

Impact d'un protocole d'examens pronostiques dans la prise en charge des arrêts cardio-respiratoires en réanimation

Gary Duclos, Guillaume Carpentier, Francois Antonini, Emmanuelle Hammad, Coralie Vigne, Marc Leone, Laurent Zieleskiewicz

► To cite this version:

Gary Duclos, Guillaume Carpentier, Francois Antonini, Emmanuelle Hammad, Coralie Vigne, et al.. Impact d'un protocole d'examens pronostiques dans la prise en charge des arrêts cardio-respiratoires en réanimation. La Presse Médicale, 2019, 48 (12), pp.1373-1381. 10.1016/j.lpm.2019.09.057. hal-02447248

HAL Id: hal-02447248

<https://hal-amu.archives-ouvertes.fr/hal-02447248>

Submitted on 21 Dec 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial | 4.0 International License

Impact d'un protocole d'examens pronostiques dans la prise en charge des arrêts cardio-respiratoires en réanimation

Impact of a prognostic investigation protocol in post-resuscitation care set in intensive-care unit

Dr Duclos Gary

GARY.DUCLOS@ap-hm.fr

Dr Carpentier Guillaume

GUILLAUME.CARPENTIER@ap-hm.fr

Dr Antonini François

Francois.ANTONINI@ap-hm.fr

Dr Hammad Emmanuelle

Emmanuelle.HAMMAD@ap-hm.fr

Dr Vigne Coralie

Coralie.VIGNE@ap-hm.fr

Pr Leone Marc

Marc.LEONE@ap-hm.fr

Dr Zieleskiewicz

Laurent.ZIELESKIEWICZ@ap-hm.fr

INTRODUCTION

La survenue d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR) extrahospitalier concerne entre 275 000 et 430 000 personnes en Europe chaque année [1,2]. Une étude parue en 2019 estime à 46 000 par an le nombre d'ACR extrahospitaliers en France, représentant une incidence dans la population adulte de 75,3 cas pour 100 000 habitants [3]. Le délai de prise en charge initial constitue le principal facteur pronostique, chaque minute sans réanimation cardio-pulmonaire diminuant la survie de 7 à 10% [4]. Des efforts importants ont été menés conjointement par les sociétés savantes et les gouvernements afin de diminuer la mortalité de l'ACR. Ils ont consisté en la mise en place de moyens matériel et de formation du grand public aux gestes de premiers secours, au déploiement des défibrillateurs automatiques externes (DAE), et à l'élaboration de recommandations à l'intention des personnels secouristes et médicaux avec comme pierre angulaire l'activation de la « chaîne de survie » à la phase initiale [4]. Une des conséquences est l'augmentation d'ACR extrahospitaliers admis en réanimation [5]. Malgré ces recommandations la mortalité après ACR reste élevée avec une survie hospitalière en Europe et en Amérique du Nord entre 5 et 10% [3,6]. En effet les patients vont souffrir en réanimation des conséquences du syndrome post-arrêt cardiaque lié au phénomène d'ischémie-reperfusion et des lésions cérébrales hypoxiques [7,8]. Les conséquences cérébrales de ces lésions soulèvent de nombreuses interrogations médicales, éthiques, et économiques [9].

Les lésions hypoxiques cérébrales sont responsables de 2/3 des décès de ces patients et 50% des décès font suite à des limitations et/ou arrêts des thérapeutiques (LAT) [10,11]. Dans ce cadre particulier de séquelles neurologiques attendues l'évaluation du pronostic neurologique revêt une importance capitale [12].

Ainsi l'European Resuscitation Council (ERC) et l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ont conjointement rédigé des recommandations en 2015 [13]. Elles énoncent les principaux axes thérapeutiques que sont les traitements usuels de l'insuffisance circulatoire aigue, et la protection des agressions

cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) (*Annexe 1*). Ces recommandations proposent également un protocole d'évaluation du pronostic neurologique selon une évaluation multimodale associant évaluation clinique, électro-encéphalographique, dosage de marqueurs biologiques et réalisation d'imagerie. L'algorithme qui y est proposé apparaît simple et fonctionnel et devrait être appliqué à tous les patients qui demeurent comateux avec une réponse motrice à la douleur absente ou en extension au-delà des 72 premières heures après retour à une activité circulatoire spontanée (RACS) (*Annexe 2*).

L'objectif de ce travail était d'évaluer la mise en place d'un tel protocole dans une unité de réanimation et son impact par rapport à une cohorte historique. Dans un second temps nous avons évalué la performance diagnostique de ce protocole pour prédire l'évolution neurologique à 6 mois.

MATERIEL & METHODES

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, mono-centrique dans le service de réanimation polyvalente de 15 lits du centre hospitalo-universitaire de l'hôpital Nord de Marseille, France. Tous les patients admis pour ACR entre janvier 2005 à décembre 2018 ont été inclus. Nous avons exclu les patients décédés ou transférés lors des 24 premières heures. L'ACR était défini par l'absence de signes de circulation associant l'absence de signes de vie et l'absence de pouls. Si plusieurs ACR survenaient avant la prise en charge en réanimation une sommation des données a été faite.

Notre étude était conforme aux lois de l'éthique et en règle de déclaration vis-à-vis du Règlement Général sur la Protection des Données. Une fiche d'information était à disposition des patients.

Présentation du protocole d'évaluation du pronostic neurologique

Un protocole formalisé d'évaluation neurologique précoce a été introduit à partir du mois de mai 2013 dans le service (*Tableau 1*). Il prévoyait un bouquet d'examens au cours des 5 premiers jours de prise en charge. Il était mis en œuvre le plus tôt possible chez les patients en coma persistant après réévaluation neurologique à l'admission en réanimation lorsque l'état hémodynamique et respiratoire le permettait. Cette prise en charge comprenait le contrôle des ACSOS et le contrôle ciblé de la température (CCT) entre 32 et 36°C sous monitoring continu de la température centrale chez un patient sédaté et curarisé pour une durée de 24h (*Annexe 3*).

L'examen clinique comprenait au minimum le score de Glasgow Coma Scale (GCS) et l'évaluation des paires crâniennes. On recherchait également les myoclonies post-anoxiques aiguës ou chroniques (syndrome de Lance-Adams). Il était réalisé quotidiennement avec un examen de référence à 72h de l'arrêt des sédations.

Données analysées

Le recueil des données s'est effectué grâce aux dossiers médicaux. Les données analysées étaient :

- Les caractéristiques démographiques de la population : âge, sexe, poids, taille ;
- La durée de séjour en réanimation et la durée d'hospitalisation ;
- Le lieu initial de l'ACR : intra ou extra hospitalier ;
- Le cadre étiologique de l'ACR, divisé en 4 catégories : cardiaque, traumatique, hypoxique, et médicale non cardiaque (hémorragique, septique, anaphylactique) ;
- La présence ou l'absence de témoin lors de l'ACR ;
- La durée de *no-flow* et de *low-flow* ;

- Le type de rythme cardiaque initial : choquable ou non ;
- Le nombre de choc électrique externe (CEE) délivré ;
- La dose d'adrénaline administrée à la phase initiale de la réanimation ;
- Le transfert initial en salle de coronarographie et la réalisation d'un geste de revascularisation éventuel ;
- La suspicion d'inhalation ;
- La mise en place d'une décontamination digestive sélective ;
- Les données hémodynamiques à l'admission : pression artérielle et fréquence cardiaque ;
- Le pH et les lactates à l'admission ;
- Le contrôle ciblé de la température et sa durée en heures ;
- La présence d'une fièvre > 38,5°C avant J3 ;
- L'apparition d'une infection durant le séjour en réanimation ;
- Le score du Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) à j3 ;
- La durée de sédation en heures et d'intubation oro-trachéale en jours. Si le patient était ré-intubé on effectuait une sommation ;
- Les scores GCS et GCS moteur à l'admission, à j4, et à j7. Un score GCS moteur strictement inférieur à 3 à J4 était considéré comme de mauvais pronostic ;
- Les réflexes cornéens et photo-moteurs pupillaires bilatéraux à j4. Leur anormalité respective était considérée comme de mauvais pronostic ;
- Le dosage plasmatique des Neuron Specific Enolase (NSE) dans le sang après la phase de CCT : à j1 (entre 24 et 48h après le RACS) et à j2 (entre 48 et 72h après le RACS). Un résultat < 33ng/ml de l'un des 2 dosages était considéré comme de pronostic favorable ;
- Les résultats d'électro-encéphalogramme (EEG) réalisés à j1 et j3. Un état de mal épileptique, un tracé plat, des burst suppressions ou un tracé non réactif aux stimuli étaient considérés comme de mauvais pronostic ;
- Les résultats de la tomodensitométrie (TDM) cérébrale sans injection de produit de contraste qui était réalisée à j1 pour éliminer un diagnostic différentiel ;

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale. Elle était réalisée entre j2 et j5. L'interprétation qualitative de l'absence de lésions ischémiques diffuses était considérée comme de bon pronostic ;
- Les potentiels évoqués somesthésiques (PES). La recherche de la composante N20 évaluant le cortex primaire était réalisée chez les patients présentant une absence de réveil entre j2 et j5 après l'ACR. La stimulation non douloureuse est réalisée au niveau du poignet (nerf médian) ou de la cheville (nerf tibial postérieur). L'absence de réponse était considérée comme de mauvais pronostic ;
- La formalisation de LAT selon un protocole de service standardisé ;
- Le statut vital au 6^{ème} mois ;
- Le score de Glasgow Outcome Scale (GOS) à la sortie de réanimation (GOS S) et le score de GOS au 6^{ème} mois (GOS M6). Un score inférieur ou égal à 3 était considéré comme une mauvaise évolution ;
- La réalisation d'au moins un examen du protocole ;
- L'absence d'examens paracliniques de mauvais pronostic ;
- La présence d'au moins un examen de mauvais pronostic ;

L'évolution neurologique était mesurée par le calcul du score de GOS. Il s'agit d'une échelle d'évaluation des patients présentant des lésions cérébrales, qui regroupe les victimes en fonction du degré objectif de récupération. L'échelle s'étend de 1 (décès) à 5 (absence de handicap) (*Annexe 4*). L'évolution était considérée comme favorable chez les patients présentant un score de GOS à 4 ou 5, et défavorable chez les patients présentant un score de GOS de 1 à 3.

La formalisation de LAT dans la période post-protocole d'évaluation neurologique était envisagée en fonction d'un protocole de service inspiré des recommandations incluant ses données cliniques et paracliniques. (*Annexe 5*)

L'objectif principal de notre étude était l'analyse descriptive comparative d'une cohorte de patients admis pour ACR réanimé en fonction des périodes avant

mise en place du protocole (allant de janvier 2005 à mai 2013) et après mise en place du protocole (allant de mai 2013 à décembre 2018).

Les objectifs secondaires étaient :

- L'évaluation de la compliance au protocole dans sa période d'application ;
- L'évaluation de la performance diagnostique du protocole pour prédire l'évolution neurologique défavorable à 6 mois après un ACR ;
- L'évaluation de la performance diagnostique propre à chaque élément du protocole pour prédire l'évolution neurologique défavorable à 6 mois après un ACR.
- La détermination d'une valeur seuil des dosages des NSE réalisés à j1 et à j2 pour prédire le risque de décès à 6 mois après un ACR.

Analyses statistiques

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel R-Project 3.4.4 pour Linux Ubuntu [14]. Les données quantitatives ont été affichées en moyenne avec l'écart type ou en médiane avec les 1^o et 3^o quartile en fonction de la distribution des données. Les comparaisons de moyenne ont été réalisées avec une anova (test-t de student) quand la distribution des données était normale ou avec un test de Kruskal-Wallis (ou Mann-Whitney) dans le cas contraire. Les données qualitatives ont été affichées en pourcentage et en valeur absolue. Les comparaisons de proportions ont été réalisées avec un test de Chi2 ou un test exact de Fisher. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme seuil de significativité finale. Pour déterminer les variables importantes dans l'estimation du risque de mauvaise évolution neurologique une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée. Les variables pertinentes qui avaient un $p < 0,2$ en analyse univariée ont été intégrées à un modèle de sélections de variable pas à pas. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme seuil de significativité finale.

L'analyse statistique pour le calcul des indices de performance (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative) a été conduite

à l'aide du logiciel GraphPad Prism®. Nous avons construit les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) des paramètres significatifs pour la prédiction du dosage de NSE. Nous avons exprimé les aires sous la courbe (AUC) ainsi obtenues avec leur IC à 95 % (valeur minimale ; valeur maximale). Les valeurs seuils optimales de chaque variable ont été déterminées à partir de la valeur maximale de l'index J de Youden (index $J = \text{Sensibilité} + \text{Spécificité} - 1$)[15]. La construction des courbes ROC a été réalisée avec le logiciel MedCalc® version 9.2.

RESULTATS

Durant la période de l'étude 297 patients ont été admis en réanimation pour ACR. Les données démographiques de la totalité de la cohorte sont présentées en *annexe 6*. Parmi ces patients, 129 étaient exclus pour cause de décès dans les 24 premières heures et 3 patients pour cause de transfert vers une autre réanimation : cela représentait 44,4% de la population admise. Au total 165 patients ont été analysés : 77 dans la période avant protocole et 88 dans la période après sa mise en place.

Dans la cohorte des 165 patients analysés la médiane d'âge était de 61 ans (IQ : 47-72) et 122 (74%) des patients étaient des hommes. Les ACR étaient extrahospitaliers chez 107 patients (65%). La durée médiane de séjour était de 3 jours (IQ : 1-8) en réanimation et de 8 jours (IQ : 4-14) dans l'hôpital. Le score GOS à 6 mois était strictement supérieur à 3 chez 50 patients (30,3%) avec un score médian de 1 (IQ : 1-5). Il était strictement supérieur à 3 chez 55 patients (33,3%) en sortie de réanimation avec un score médian de 1 (IQ : 1-4). La mortalité était de 58,2% (96 patients) à 6 mois. Parmi ces décès, 39 (40,6%) faisaient suite à une LAT.

Analyses comparatives des périodes avant/après protocole

L'analyse comparative des périodes avant / après protocole est présentée dans l'annexe 9. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 cohortes sur les caractéristiques démographiques hormis pour l'âge. Il n'y avait pas de différence significative sur la présence de témoin, le temps de *no flow*, ni sur la réalisation d'un geste de revascularisation coronaire immédiat. Nous notions plus de troubles du rythme initiaux choquables dans la cohorte après protocole avec 45% contre 27% ($p = 0,02$). Après la mise en place du protocole le contrôle ciblé de la température était réalisé plus souvent : 60 contre 34% avant ($p < 0,01$). La présence de fièvre dans les 3 premiers jours était retrouvée moins fréquemment avec 18 contre 39% ($p < 0,01$). Lorsqu'ils étaient évalués, les GCS et GCS moteur initiaux étaient inférieurs dans la cohorte avant protocole (respectivement $p < 0,01$ et $p = 0,02$). À J3 les patients présentaient un score de gravité moins important avec un score SOFA à 3 (IQ : 1-7) contre 6 (IQ : 2-10) dans la cohorte avant protocole ($p = 0,03$).

L'examen clinique à j4 était plus souvent réalisé et consigné dans le dossier médical ($p < 0,01$) pour l'examen pupillaire, l'examen cornéen, et du score de GCS. Aucun dosage de NSE ni réalisation de PES n'étaient réalisés dans la cohorte avant protocole et on y notait une seule réalisation d'IRM. Il n'y avait pas de différence significative sur la réalisation de TDM et d'EEG. La formalisation de LAT ne différenciait pas entre les deux périodes ($p = 0,39$).

Sur les 124 évaluations disponibles nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur l'évolution neurologique favorable à 6 mois ($p = 0,68$).

La proportion de patients présentant un score GOS > 3 à la sortie de réanimation était plus importante dans la période après protocole avec 41% contre 25% dans la période avant ($p < 0,04$). Il existait une différence significative sur la mortalité à 6 mois avec 70% dans la période avant contre 47% dans la période après ($p < 0,01$).

Les variables analysées par régression logistique étaient : un score de GCS moteur favorable à j4, la présence d'un élément de l'examen clinique à j4 de mauvais pronostic, l'absence d'examen paraclinique de mauvais pronostic, et la présence d'au moins un résultat de bon pronostic lors d'un examen du protocole. L'analyse multivariée mettait en évidence comme facteur prédictif de mauvaise évolution neurologique (GOS < 4) la présence d'au moins un élément de l'examen clinique à j4 de mauvais pronostic ($p=0,02$) avec un odd ratio à 0,1 IC95 (0,01 ; 0,6). Un GCS moteur > 2 à J4 était un facteur prédictif de bon pronostic ($p=0,02$) avec un odd ratio à 16 IC95 (2 ; 348).

Analyses sur le protocole : compliance et indices de performance

Nous avons évalué la compliance au protocole dans la prise en charge des patients admis pour ACR (*figure 1*).

Un examen paraclinique ou plus du protocole était réalisé chez 44 patients sur 82 éligibles à recevoir l'examen (54%) des patients éligibles à recevoir l'examen. La TDM était réalisée chez 35% des patients éligibles, au moins un EEG chez 54%, au moins un dosage de NSE chez 50%, l'IRM et les PSE chez 25% des patients éligibles. Le panel complet des examens du protocole a été réalisé chez 7 patients sur 51 éligibles (13,7%). L'examen clinique à j4 était réalisé et consigné dans 100% des cas.

Les indices de performance des examens du protocole pour prédire la mauvaise évolution neurologique à 6 mois ont été calculés à partir du tableau 2, et des tableaux de contingence 4 et 5 (*annexe 7*).

Parmi les 44 patients ayant reçu au moins un examen du protocole : 70% des patients (7/10) qui avaient des résultats de bon pronostic aux examens cliniques et paracliniques du protocole ont présenté une bonne évolution à 6 mois ; 96 %

des patients (22/23) qui présentaient au moins un résultat de mauvais pronostic aux examens cliniques ou paracliniques du protocole évoluaient défavorablement à 6 mois (*figure 2*).

Les performances diagnostiques pour prédire l'évolution neurologique défavorable à 6 mois ont été rapportées dans la *figure 3* pour les examens paracliniques pris indépendamment puis pris en association. Nous y trouvons également les performances diagnostiques pour l'examen clinique à j4 (comprenant le score de GCS avec les réflexes pupillaires et cornéens), et pour le protocole.

La sensibilité du protocole pour prédire la mauvaise évolution neurologique lorsque les résultats des examens étaient de mauvais pronostic était de 0,88 avec IC95 (0,69 ; 0,97). Sa spécificité était de 0,87 avec IC95 (0,47 ; 0,99). La valeur prédictive positive était de 0,96 avec IC95 (0,78 ; 0,99) et la valeur prédictive négative de 0,7 avec IC95 (0,35 ; 0,93). Le taux de faux positifs s'élevait à 4,5%. La pertinence du protocole pour prédire une mauvaise évolution neurologique avec des résultats de mauvais pronostic est évaluée par le rapport de vraisemblance positive qui était de 6,8 et le rapport de vraisemblance négative qui était de 0,14. Les résultats exhaustifs sont disponibles en *Annexe 8*.

Détermination de la valeur seuil pronostique des NSE

Nous avons déterminé les *cut-off* permettant de prédire dans notre cohorte le décès à 6 mois avec une spécificité de 100% des dosages de NSE réalisés entre 24 et 48h après le RACS puis entre 48 et 72h après le RACS, c'est-à-dire après la période de CCT (*Figure 4 et Figure 5*).

Pour une spécificité de 100% (78 ; 100) avec une sensibilité de 61,54% (31,6 ; 86) nous avons retrouvé un *cut-off* à 41,3ng/ml pour prédire la mortalité à 6 mois, avec une AUC de 0,710 IC95 (0,509 ; 0,864).

Pour une spécificité de 100% (54,1 ; 100) avec une sensibilité de 58,33% (27,8 ; 84,7) nous avons trouvé un *cut-off* à 92ng/ml pour prédire la mortalité à 6 mois, avec une AUC de 0,861 IC95 (0,618 ; 0,974).

DISCUSSION

Les résultats obtenus dans notre cohorte ont apporté de nombreuses informations sur la prise en charge des patients réanimés après ACR et sur le devenir de ces patients après la mise en place d'un protocole d'examens pronostiques extrait des recommandations de l'ERC et de l'ESICM datant de 2015. Les calculs des indices de performance retrouvaient une spécificité élevée mais imparfaite puisque le taux de faux positif n'était pas nul pour prédire l'évolution neurologique défavorable à 6 mois lorsqu'au moins un des examens du protocole était anormal.

Dans la littérature le Gold Standard de l'évaluation pronostique reste l'examen clinique [16]. L'absence bilatérale de la composante N20 des PES après normothermie et l'absence bilatérale de réflexe pupillaire ou cornéens à plus de 72h de la RACS sont les examens pronostiques les plus robustes (respectivement TFP 1 (0 ; 3) et TFP 1 (0 ; 3)) [17,18]. Nos résultats concordent avec la littérature disponible en retrouvant l'examen clinique à j4 comme facteur prédictif de l'évolution neurologique et en retrouvant une spécificité de 100% pour prédire une mauvaise évolution neurologique lorsque la composante N20 est absente aux PES. Dans notre cohorte, aucun patient ayant une évaluation neurologique favorable à 6 mois n'avait d'abolition de cette composante N20. En revanche certains patients conservaient cette réponse mais présentaient une évolution défavorable. Ces examens semblent nécessaires mais insuffisants en cas de normalité pour affirmer l'évolution favorable. Il est donc recommandé de recourir à une évaluation multimodale [9,19].

Le dosage des biomarqueurs NSE est un résultat quantitatif continu indépendant des effets de la sédation. Le *cut-off* de 33ng/ml [20] prédictif de l'évolution neurologique est remis en question par des travaux récents chez des populations soumises au CCT [21]. Il varie selon le moment de la mesure par rapport à la

survenue de l'ACR, la technique de dosage, et la présence de sources de sécrétion extra-neuronales. Sa cinétique est mal connue [22,23] et il est recommandé que chaque centre trouve son propre *cut-off*. Nous avons retrouvé une valeur seuil de 41,3ng/ml pour un dosage réalisé entre 24 et 48h après le RACS et 92ng/ml pour un dosage réalisé entre 48 à 72h après le RACS. Ces chiffres sont cohérents vis-à-vis de ceux retrouvés dans la littérature [24].

L'EEG permet de rechercher un état de mal épileptique infraclinique à la phase initiale car l'absence de traitement d'un état de mal aggrave le pronostic neurologique [25]. Comme dans notre étude, il est cependant mal corrélé à l'évolution neurologique ultérieure [26].

Les IRM cérébrales pratiquées étaient interprétées selon des variables qualitatives recherchant des lésions ischémiques diffuses. C'est l'examen du protocole qui présentait les meilleurs indices de performance pour prédire l'évolution neurologique défavorable. Comme dans la littérature sa spécificité était de 100% mais nous avons calculé une sensibilité élevée à 90%, supérieure à celle de la littérature [27]. Les calculs de ses indices de performance sont à pondérer car effectués sur un effectif trop peu important pour avoir un intervalle de confiance. Une étude récente utilisant des variables quantitatives sur des séquences en tenseur de diffusion pour interpréter les IRM retrouvait des indices de performances identiques, mais une sensibilité de 98% (IC95 ; 100) lorsque ces résultats étaient associés à une évaluation clinique et électro-encéphalographique [28]. De telles variables d'interprétation pourraient améliorer l'indice pronostique de notre protocole. L'accès à cet examen (patients instables, absence de machine d'IRM accessible) reste une de ses limites.

Nous avons observé une augmentation significative du score de GOS en sortie de réanimation et de la survie à 6 mois dans la cohorte après mai 2013. Nous avons relevé dans le même temps une augmentation significative des patients pris en charge avec un contrôle ciblé de la température dans la période protocole, qui est un point clé des recommandations [29]. Cette prise en charge présente un impact sur les résultats de certains examens pronostiques dont la

validité se retrouve modifiée [30]. Des études cherchent à interpréter ces résultats d'examens depuis la généralisation du CCT [31].

La formalisation de LAT chez les décédés se rapprochait était moitié des 50% rapportés dans la littérature [11]. Nous ne retrouvons pas de différence significative sur le nombre de LAT formalisées entre les périodes avant et après mise en place du protocole. Parallèlement, nous notons une diminution significative de la mortalité et une augmentation du GOS à la sortie de réanimation après mai 2013. Outre la possible amélioration de la prise en charge des ACR réanimés avec notamment la généralisation du contrôle ciblé de la température, il est possible que l'application du protocole multimodal retarde la mise en place de LAT. Cette tendance se retrouve dans la littérature soulignant l'intérêt de poursuivre l'observation en cas de doute pronostic [32].

Notre étude présentait plusieurs limites : des biais d'information inhérents aux données rétrospectives, et des biais d'attrition par écart au protocole représenté par la compliance modérée. Cette faible compliance au protocole s'expliquait car les examens étaient souvent amendés lorsque les patients ne présentaient pas les critères des guidelines de 2015 ; en effet l'algorithme proposé y est applicable à tous les patients qui demeurent comateux avec une réponse motrice à la douleur absente ou en extension au-delà des 72 premières heures. Nous retrouvons donc un manque de puissance pour apprécier la performance de notre stratégie pronostique. Ce constat s'inscrit dans la difficulté qu'ont les services de réanimation à s'astreindre à l'application des multiples recommandations lors de la prise en charge de patients complexes [33]. Cette stratégie attentiste dans le cadre d'un examen en « zone grise » n'a cependant pas été évaluée en termes de balance de patients ayant finalement une évolution favorable et ceux évoluant vers un handicap lourd.

CONCLUSION

La mise en place d'un protocole d'évaluation neurologique multimodale dans notre centre n'a pas permis d'augmenter de manière significative la détection précoce des patients d'évolution neurologique défavorable malgré une tendance à l'amélioration du pronostic de ces patients. La faible compliance à l'ensemble des items du protocole souligne sa difficulté de réalisation dans une pratique clinique courante et appelle à des mesures correctrices.

Références Bibliographiques

- [1] Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75–80. doi:10.1016/j.resuscitation.2005.03.021.
- [2] Wnent J, Masterson S, Gräsner J-T, Böttiger BW, Herlitz J, Koster RW, et al. EuReCa ONE - 27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective observational analysis over one month in 27 resuscitation registries in Europe - the EuReCa ONE study protocol. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015;23:7. doi:10.1186/s13049-015-0093-3.
- [3] Luc G, Baert V, Escutnaire J, Genin M, Vilhelm C, Di Pompéo C, et al. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest: A French national incidence and mid-term survival rate study. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:131–5. doi:10.1016/j.accpm.2018.04.006.
- [4] Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the “chain of survival” concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1991;83:1832–47.
- [5] Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013;310:1377–84. doi:10.1001/jama.2013.278483.
- [6] Shuvy M, Morrison LJ, Koh M, Qiu F, Buick JE, Dorian P, et al. Long-term clinical outcomes and predictors for survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017;112:59–64. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.12.026.
- [7] Mongardon N, Bouglé A, Geri G, Daviaud F, Morichau-Beauchant T, Tissier R, et al. [Pathophysiology and management of post-cardiac arrest syndrome]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:779–86. doi:10.1016/j.annfar.2013.07.818.
- [8] Oechmichen M, Meissner C. Cerebral hypoxia and ischemia: the forensic point of view: a review. *J Forensic Sci* 2006;51:880–7. doi:10.1111/j.1556-4029.2006.00174.x.
- [9] Oddo M, Rossetti AO. Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2014;42:1340–7. doi:10.1097/CCM.0000000000000211.
- [10] Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche J-D, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 2013;39:1972–80. doi:10.1007/s00134-013-3043-4.
- [11] Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:337–42. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.09.015.
- [12] Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome

in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203–10. doi:10.1212/01.wnl.0000227183.21314.cd.

[13] Nolan JP, Cariou A. Post-resuscitation care: ERC–ESICM guidelines 2015. *Intensive Care Med* 2015;41:2204–6. doi:10.1007/s00134-015-4094-5.

[14] Team RC. R: A language and environment for statistical computing 2013.

[15] Perkins NJ, Schisterman EF. The Inconsistency of “Optimal” Cutpoints Obtained using Two Criteria based on the Receiver Operating Characteristic Curve. *Am J Epidemiol* 2006;163:670–5. doi:10.1093/aje/kwj063.

[16] Sharshar T, Citerio G, Andrews PJD, Chieregato A, Latronico N, Menon DK, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med* 2014;40:484–95. doi:10.1007/s00134-014-3214-y.

[17] Young GB. Clinical practice. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2009;361:605–11. doi:10.1056/NEJMcp0903466.

[18] Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, Bosch FH, Zandstra DF, Toornvliet AC, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 2012;71:206–12. doi:10.1002/ana.22632.

[19] Sandroni C, D’Arrigo S. Neurologic Prognostication: Neurologic Examination and Current Guidelines. *Semin Neurol* 2017;37:40–7. doi:10.1055/s-0036-1593857.

[20] Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1816–31. doi:10.1007/s00134-014-3470-x.

[21] Ben-Hamouda N, Taccone FS, Rossetti AO, Oddo M. Contemporary approach to neurologic prognostication of coma after cardiac arrest. *Chest* 2014;146:1375–86. doi:10.1378/chest.14-0523.

[22] Choi S, Park K, Ryu S, Kang T, Kim H, Cho S, et al. Use of S-100B, NSE, CRP and ESR to predict neurological outcomes in patients with return of spontaneous circulation and treated with hypothermia. *Emerg Med J EMJ* 2016;33:690–5. doi:10.1136/emered-2015-205423.

[23] Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, Zobel C, Haupt WF, Dohmen C, et al. Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2014;20:358–66. doi:10.1007/s12028-013-9848-8.

[24] Gul SS, Huesgen KW, Wang KK, Mark K, Tyndall JA. Prognostic utility of neuroinjury biomarkers in post out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patient management. *Med Hypotheses* 2017;105:34–47. doi:10.1016/j.mehy.2017.06.016.

[25] Hofmeijer J, van Putten MJ a. M. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic

value. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2016;127:2047–55. doi:10.1016/j.clinph.2016.02.002.

[26] André-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, Lefaucheur J-P, Azabou E, Boulogne S, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* 2018;48:143–69. doi:10.1016/j.neucli.2018.05.038.

[27] Wijman CAC, Mlynash M, Caulfield AF, Hsia AW, Eyngorn I, Bammer R, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2009;65:394–402. doi:10.1002/ana.21632.

[28] Velly L, Perlberg V, Boulier T, Adam N, Delphine S, Luyt C-E, et al. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17:317–26. doi:10.1016/S1474-4422(18)30027-9.

[29] Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202–22. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.018.

[30] Zhang XW, Xie JF, Chen JX, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, et al. The effect of mild induced hypothermia on outcomes of patients after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care Lond Engl* 2015;19:417. doi:10.1186/s13054-015-1133-0.

[31] Oddo M, Friberg H. Neuroprognostication after cardiac arrest in the light of targeted temperature management. *Curr Opin Crit Care* 2017;23:244–50. doi:10.1097/MCC.0000000000000406.

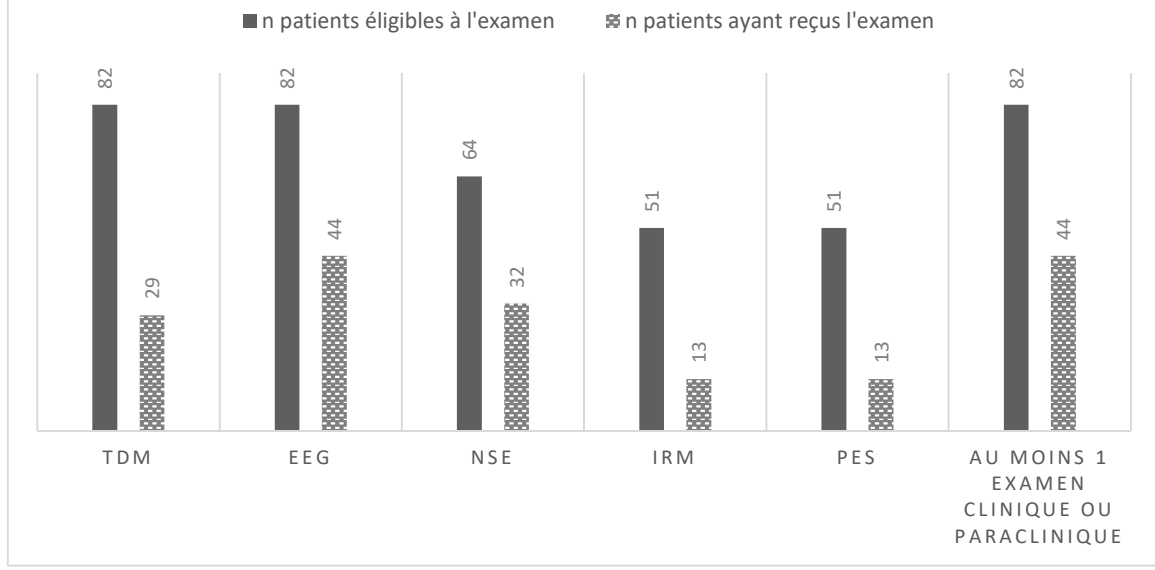
[32] Gold B, Puertas L, Davis SP, Metzger A, Yannopoulos D, Oakes DA, et al. Awakening after cardiac arrest and post resuscitation hypothermia: are we pulling the plug too early? *Resuscitation* 2014;85:211–4. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.10.030.

[33] Leone M, Ragonnet B, Alonso S, Allaouchiche B, Constantin J-M, Jaber S, et al. Variable compliance with clinical practice guidelines identified in a 1-day audit at 66 French adult intensive care units. *Crit Care Med* 2012;40:3189–95. doi:10.1097/CCM.0b013e31826571f2.

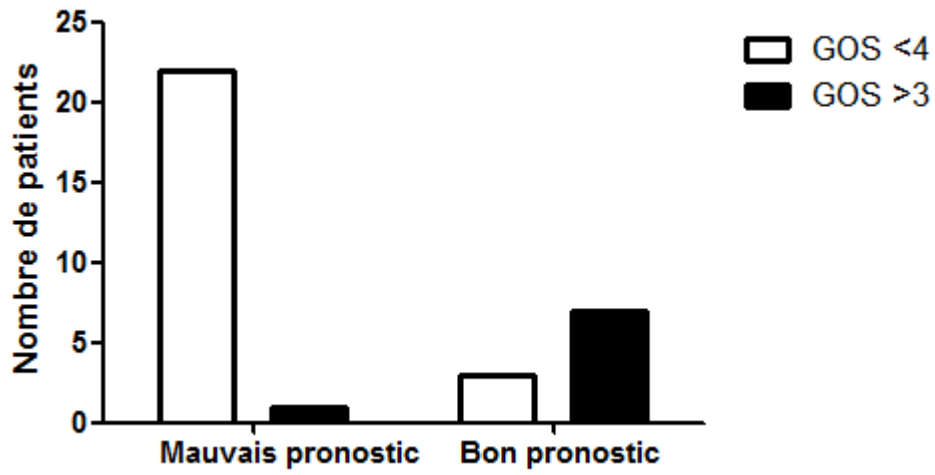
Abréviations

| | |
|--------------|---|
| <i>ACR</i> | <i>Arrêt Cardio-Respiratoire</i> |
| <i>ACSOS</i> | <i>Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique</i> |
| <i>AUC</i> | <i>Area Under Curve (aire sous la courbe)</i> |
| <i>CCT</i> | <i>Contrôle ciblé de la température</i> |
| <i>DAE</i> | <i>Défibrillateur Automatique Externe</i> |
| <i>ECMO</i> | <i>Extra-Corporeal Membrane Oxygenation</i> |
| <i>EEG</i> | <i>Électro-encéphalogramme</i> |
| <i>ERC</i> | <i>European Resuscitation Council</i> |
| <i>ESICM</i> | <i>l'European Society of Intensive Care Medecine</i> |
| <i>GOS</i> | <i>Glasgow Outcome Scale</i> |
| <i>IC95</i> | <i>Intervalle de confiance à 95%</i> |
| <i>IQ</i> | <i>Intervalle inter quartile</i> |
| <i>ILCOR</i> | <i>International Liaison Committee On Resuscitation</i> |
| <i>IRM</i> | <i>Imagerie par résonance magnétique</i> |
| <i>LAT</i> | <i>Limitation et/ou Arrêt des thérapeutiques</i> |
| <i>NSE</i> | <i>Neuron Specific Enolase</i> |
| <i>PES</i> | <i>Potentiels Évoqués Somesthésiques</i> |
| <i>RACS</i> | <i>Retour d'une Activité Circulatoire Spontanée</i> |
| <i>RCP</i> | <i>Réanimation Cardio-Pulmonaire</i> |
| <i>ROC</i> | <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> |
| <i>SFAR</i> | <i>Société Française d'Anesthésie et de Réanimation</i> |
| <i>SOFA</i> | <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> |
| <i>TDM</i> | <i>Tomodensitométrie</i> |
| <i>TFP</i> | <i>Taux de faux positifs</i> |

FIGURE 1. COMPLIANCE AUX EXAMENS COMPLÉMENTAIRES DU PROTOCOLE SELON L'ÉLIGIBILITÉ À L'EXAMEN DANS LA PÉRIODE D'APPLICATION DU PROTOCOLE

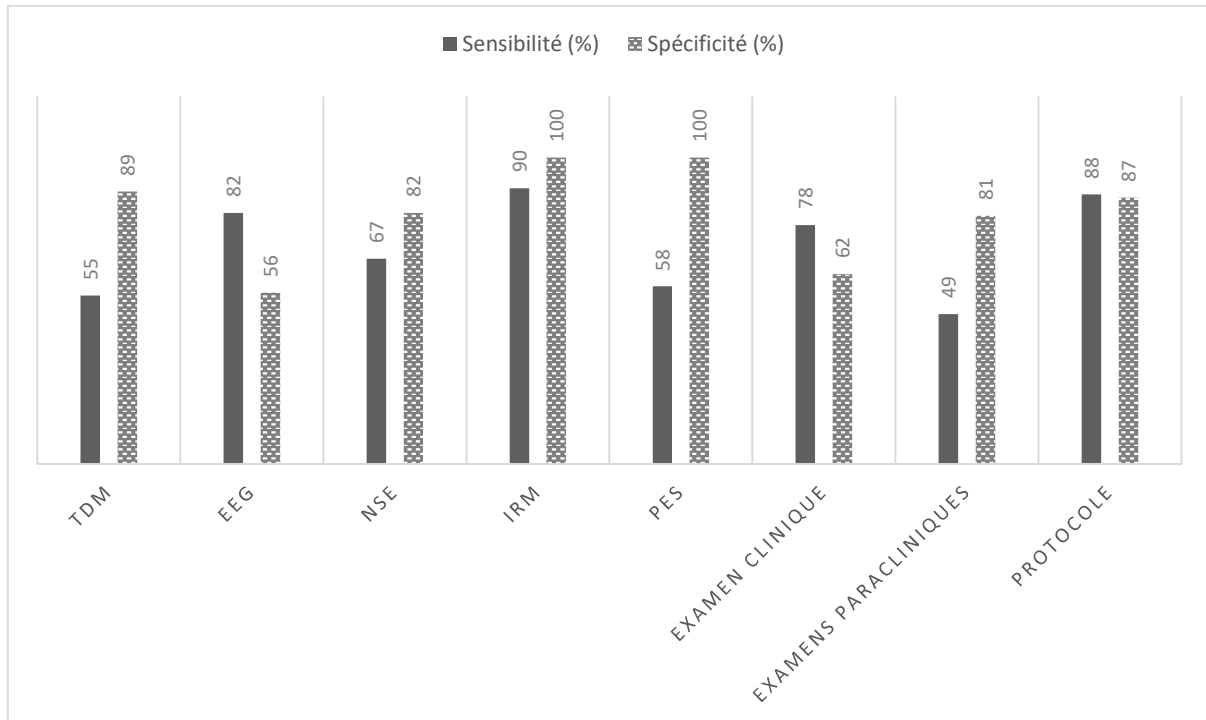


TDM : tomodensitométrie cérébrale EEG : électroencéphalogramme NSE : neuron specific enolase. IRM : imagerie par résonnance magnétique PES : potentiels évoqués somesthésiques



Mauvais pronostic = patients qui présentaient au moins un résultat de mauvais pronostic aux examens cliniques ou paracliniques.
 Bon pronostic = patients qui avaient des résultats de bon pronostic aux examens cliniques et paracliniques.

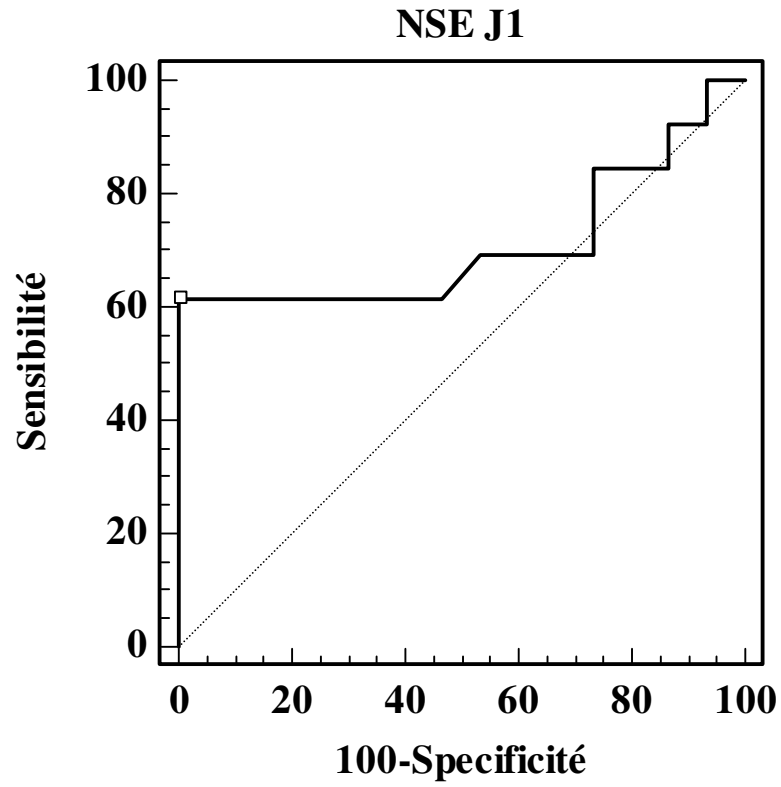
FIGURE 2. EVOLUTION NEUROLOGIQUE SELON LES RESULTATS DES EXAMENS CLINIQUES ET PARACLINIQUES



TDM : tomодensitométrie cérébrale EEG : électroencéphalogramme NSE : neuron specific enolase. IRM : imagerie par résonance magnétique PES : potentiels évoqués somesthésiques

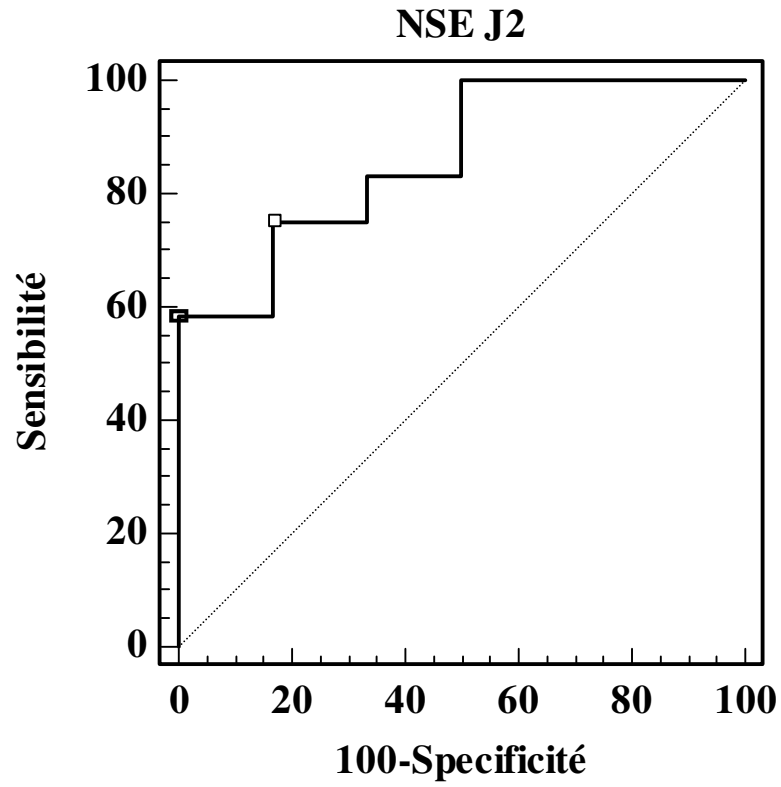
Évolution neurologique défavorable = GOS < 4

Figure 3. performances diagnostiques des examens sur l'évolution neurologique défavorable à 6 mois



NSE j1 : Neuron Specific Enolase dosés dans le sang entre 24 et 48h après retour à une activité circulatoire spontanée

FIGURE 4. COURBE ROC DE LA PREDICTION DU DECES A 6 MOIS PAR LES NSE À j1



NSE j2 : Neuron Specific Enolase dosés dans le sang entre 48 et 72h après retour à une activité circulatoire spontanée

FIGURE 5. COURBE ROC DE LA PREDICTION DU DECES A 6 MOIS PAR LES NSE À j2

| | |
|--|--|
| Examen clinique | <ul style="list-style-type: none"> - Quotidien - 72 heures après normothermie |
| EEG | <ul style="list-style-type: none"> - Pendant la phase d'hypothermie - En cas de suspicion clinique d'épilepsie - Si coma persistant, entre j1 et j3 post hypothermie. |
| Potentiels évoqués somesthésiques | Si coma persistant : entre j2 et j5 |
| Dosage Neuron Specific Enolase (NSE) | Après la phase de contrôle ciblé de la température : à j1 et j2 |
| Imagerie 1- TDM 2- IRM (tenseur de diffusion) | <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic différentiel, à j1 - Entre j2 et j5 |

Tableau 1. Évaluation du pronostic neurologique après arrêt cardiaque selon le protocole

| | 0 examen paraclinique de mauvais pronostic n= 12 | Au moins 1 examen paraclinique de mauvais pronostic n= 32 |
|---|---|--|
| Examen clinique de bon pronostic n= 19 | 10 | 9 |
| Examen clinique de mauvais pronostic n= 25 | 2 | 23 |

n = nombre de patients

Tableau 2. Concordance des résultats des examens cliniques avec les résultats des examens paracliniques