

Est-il temps de revoir les recommandations sur le pronostic neurologique dans les suites d'un arrêt cardiaque ?

Do We Need New Guidelines for Neuroprognostication after Cardiac Arrest?

O. Ben Hadj Salem · A. Cariou

© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Introduction

Chaque année, environ 40 000 nouveaux cas de morts subites, le plus souvent extrahospitalières, surviennent en France [1]. Devant l'ampleur du phénomène, des efforts importants de santé publique ont été réalisés ces dernières années en matière d'amélioration de la prise en charge de l'arrêt cardiaque (AC), l'exemple le plus visible concernant le déploiement de la défibrillation automatisée précoce. Ces progrès concernent également l'éducation du grand public en matière de reconnaissance de l'AC, d'alerte rapide des secours et de pratique du massage cardiaque externe par les premiers témoins. Les conséquences de ces efforts sont à ce jour difficiles à quantifier ; cependant, même si l'on considère stable l'incidence de la mort subite, une augmentation régulière du nombre de victimes hospitalisées en réanimation devrait être la conséquence première de la bonne application de ces différentes mesures. D'ores et déjà, l'AC représenterait dans les pays économiquement développés la troisième cause d'hospitalisation pour coma après le traumatisme crânien et les intoxications par psychotropes. Cette situation, qui pourrait s'aggraver dans l'avenir, soulève à l'évidence un grand nombre de questions, notamment d'ordre médical, économique et éthique. Parmi ces interrogations, l'appréciation précoce du pronostic constitue incontestablement un élément majeur de la réflexion. Les lésions cérébrales hypoxiques-ischémiques sont en effet très fréquentes après réanimation d'un AC. Chez les patients admis comateux après réanimation d'un AC, deux tiers des décès survenant par la suite en réanimation sont la consé-

quence de ces lésions neurologiques. La plupart de ces décès de cause neurologique surviennent dans les suites d'une limitation ou d'un arrêt des traitements en raison d'un pronostic neurologique jugé trop défavorable. Par conséquent, il est crucial de minimiser le risque de conclure à une évaluation pronostique faussement pessimiste. Ainsi, le réanimateur doit se donner les moyens d'apprécier de façon relativement précoce l'évolution neurologique du patient. Cette évaluation devra faire appel à plusieurs outils cliniques et paracliniques qui permettront d'identifier les patients avec un mauvais pronostic neurologique.

Quels indicateurs pour prédire un mauvais pronostic ?

Idéalement, les tests employés devraient aboutir à un taux de faux-positifs (TFP) nul, associé à un intervalle de confiance (IC) très réduit. Cependant, la plupart des études cliniques sur ce sujet comprennent peu de patients, de sorte que même quand le TFP est de 0 %, la limite supérieure de l'IC à 95 % est souvent élevée. Par ailleurs, les résultats de ces études sont souvent difficiles à interpréter en raison du risque lié au phénomène de « prophétie autoréalisée ». Ce risque est un biais classique qui se produit lorsque les médecins en charge des décisions connaissent les résultats des tests évalués et utilisent ces résultats pour prendre une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques (LAT). Enfin, l'hypothermie thérapeutique et les traitements associés à ce traitement (sédatifs, curares) peuvent interférer avec certains indicateurs pronostiques, en particulier ceux fondés sur les données cliniques.

Quelles sont les recommandations en vigueur ?

Les recommandations les plus récentes émanent de l'European Resuscitation Council (ERC) et de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) qui ont conjointement

O. Ben Hadj Salem · A. Cariou (✉)
Service de réanimation médicale, hôpital Cochin, AP-HP,
université Paris-Descartes, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques,
F-75014 Paris, France
e-mail : alain.cariou@aphp.fr

Centre d'expertise de la mort subite de l'adulte,
Inserm UMR970 (équipe 4), Cardiovascular Research Centre,
hôpital européen Georges Pompidou, 56 rue Leblanc,
F-75015 Paris, France

élaboré et proposé une stratégie visant à évaluer le pronostic neurologique chez ces patients. Ce texte, qui a été publié en 2014 [2], a été repris intégralement dans les recommandations plus globales sur la prise en charge de l'AC publiées en 2015 [3]. Réalisé à partir d'une analyse extensive de la littérature disponible sur ce sujet, ses conclusions principales prennent place dans un algorithme qui schématise la stratégie proposée (Fig. 1). Cette stratégie repose sur l'examen clinique, l'électroencéphalogramme (EEG), la réalisation de potentiels évoqués somesthésiques (PES), mais aussi les dosages sériques des marqueurs de souffrance neuronale comme la *neuron-specific enolase* (NSE) ou l'imagerie cérébrale multimodale. Les points les plus importants sont les suivants.

L'algorithme proposé 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.

Les experts ont réaffirmé que l'examen clinique neurologique précis, approfondi et répété demeure la pierre angulaire de l'évaluation du pronostic d'un patient dans le coma après un AC. Il faut quotidiennement effectuer un examen clinique approfondi afin de déceler des signes de récupération neurologique, tels que des mouvements volontaires ou, au contraire, pour identifier un tableau clinique suggérant la mort cérébrale.

Après une lésion postanoxique globale, le processus d'éveil s'achève dans les 72 heures chez la plupart des

patients. Cependant, chez les patients qui ont reçu des sédatifs au-delà des premières heures, la fiabilité de l'examen clinique pratiqué à la 72^e heure est discutée. Les principaux facteurs de confusion doivent toujours être exclus avant toute évaluation décisive. Outre la sédation, l'analgésie et la curarisation résiduelle, les facteurs confondants identifiés sont l'hypothermie, l'hypotension sévère, l'hypoglycémie, et les troubles métaboliques et respiratoires [4].

L'évaluation neurologique du pronostic doit toujours commencer par le recueil des informations les plus robustes (TFP < 5 %, IC 95 % réduit, définition homogène). Ils comprennent l'abolition bilatérale du réflexe pupillaire persistant après la 72^e heure de retour à une activité circulatoire spontanée (RACS) et l'absence bilatérale des ondes N20 des PES.

Si aucun de ces signes n'est présent, d'autres critères peuvent être utilisés, même si leur valeur prédictive est moins bonne. Leur TFP demeure inférieur à 5 %, mais ils possèdent un IC à 95 % plus large par rapport aux prédicteurs précédents, et/ou leur définition/seuil est inhomogène dans les études. Ils comprennent la présence d'un état de mal myoclonique précoce (dans les 48 heures après RACS), des valeurs élevées de NSE sérique observées dans les 48–72 heures après RACS, un aspect EEG malin et non réactif (*burst-suppression*) après le réchauffement [5], une réduction marquée du ratio matière grise/matière blanche ou un effacement des sillons sur le scanner cérébral réalisé dans

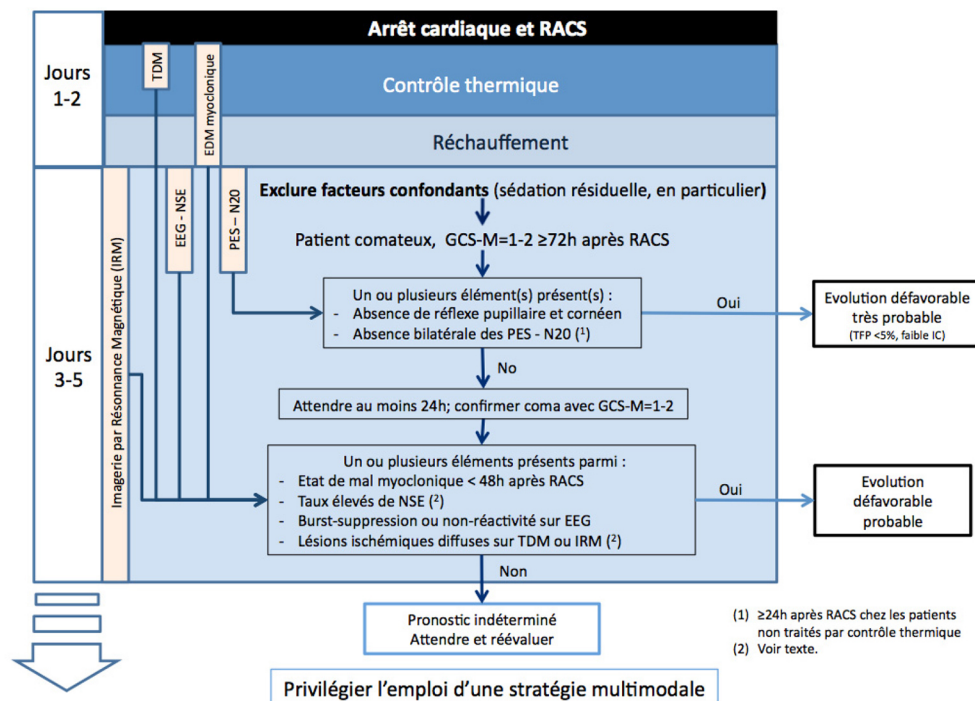


Fig. 1 Algorithme d'évaluation du pronostic après arrêt cardiaque (adapté de Sandroni et al. [2]). EEG : électroencéphalogramme ; GCS-M : valeur motrice du score de Glasgow ; IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire ; NSE : *neuron-specific enolase* ; PES : potentiels évoqués somesthésiques ; RACS : retour à une activité cardiaque spontanée ; TDM : tomодensitométrie

les 24 heures après RACS ou la présence de lésions ischémiques diffuses sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale pratiquée dans les deux à cinq jours après RACS. Si ces critères sont utilisés, il est conseillé d'attendre au moins 24 heures après la première évaluation du pronostic et de confirmer la réalité du coma avec un score de Glasgow moteur de 1 ou 2. Il faut combiner au moins deux de ces prédicteurs pour le pronostic.

Lorsque la sédation initiale a été prolongée ou associée à une curarisation, par exemple en raison de difficultés ventilatoires, il est recommandé de reporter l'évaluation neurologique jusqu'à ce qu'un examen clinique fiable puisse être effectué. Les biomarqueurs, les PES et l'imagerie peuvent être utiles dans ce contexte, car leur valeur pronostique n'est pas modifiée par les traitements [6].

Il faut toujours effectuer une évaluation multimodale, même en présence d'un de ces prédicteurs [7]. Lorsque le pronostic est incertain ou qu'il existe une discordance dans les différents éléments prédictifs, il est indispensable de prolonger la période d'observation clinique. L'absence d'amélioration clinique au fil du temps suggère un mauvais devenir. Même si des réveils tardifs ont été rapportés, la plupart des survivants reprennent conscience pendant la première semaine.

Quelles pistes de recherche ?

L'IRM multimodale : il existe des arguments expérimentaux et des résultats cliniques préliminaires très intéressants concernant l'emploi de l'IRM en matière d'appréciation des facultés d'éveil après une agression cérébrale. Outre l'appréciation morphologique, les séquences en tenseur de diffusion (*diffusion tensor imaging* ou DTI) pourraient permettre un diagnostic précoce de l'atteinte de la substance blanche par mesure de l'anisotropie fractionnelle (*fractional anisotropy* ou FA). Récemment, une étude pilote menée chez des adultes victimes d'AC a montré que l'altération de la FA était associée à une mauvaise évolution neurologique à long terme [8]. Cependant, les études cliniques utilisant l'imagerie cérébrale dans la prédiction du devenir après AC souffrent généralement de biais multiples [9] : taille des effectifs insuffisante, inhomogénéité des critères employés, variabilité dans les délais de réalisation, manque de comparaison aux autres méthodes pronostiques et algorithme décisionnel souvent imprécis dans ses modalités de réalisation et de délais de mise en œuvre. Au total, les données disponibles à ce jour sont trop peu nombreuses pour recommander l'emploi de ces techniques en dehors du champ de la recherche clinique. Des investigations prospectives sont actuellement en cours, dont il conviendra d'analyser la méthodologie et les résultats afin d'en mesurer l'impact réel sur la stratégie d'évaluation du pronostic.

Les potentiels évoqués cognitifs

Examen électrophysiologique en plein développement depuis la fin des années 1990, l'enregistrement des potentiels évoqués cognitifs pourrait permettre de détecter un état conscient chez les patients avec un examen clinique douteux et de prédire l'éveil chez les patients comateux. Le principe repose sur la capacité d'un patient à traiter et percevoir un stimulus différent au sein d'une série de stimuli identiques. La mise en pratique de paradigmes de traitement de la nouveauté auditive (par exemple) par le recueil des potentiels évoqués permettrait de prédire l'état conscient chez un patient comateux dans le cadre d'une encéphalopathie postoxique [10]. À ce jour, les données cliniques disponibles restent cependant peu nombreuses et souffrent également de nombreux biais.

Faut-il déjà réviser les recommandations ?

Les recommandations les plus solides datent de 2015, et il faut reconnaître que peu d'éléments nouveaux ont été publiés depuis leur élaboration. L'algorithme proposé dans ces recommandations apparaît simple et fonctionnel, et plutôt qu'une remise en cause précoce, il serait plus approprié de travailler sur une validation prospective de cet outil afin d'en vérifier les performances dans différentes populations. En attendant l'intégration éventuelle des nouveaux procédés issus de l'imagerie fonctionnelle et de l'électrophysiologie, la priorité devrait être donnée à une parfaite connaissance par le plus grand nombre de la stratégie actuellement recommandée. Une révision des recommandations sera nécessaire lorsque nous disposerons des résultats détaillés des études cliniques en cours.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, et al (2014) Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris. *Intensive Care Med* 40:846–54
2. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al (2014) 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* 40:1816–31
3. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al (2015) European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 41:2039–56
4. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW (2010) Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 67:301–7

5. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar AF, et al (2016) TTM-trial investigators. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology* (in press)
6. Rossetti AO, Rabinstein AA, Oddo M (2016) Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. *Lancet Neurol* pii:S1474-4422(16)00015-6
7. Oddo M, Rossetti AO (2014) Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 42:1340-7
8. Luyt CE, Galanaud D, Perlberg V, et al (2012) Diffusion tensor imaging to predict long-term outcome after cardiac arrest: a bicentric pilot study. *Anesthesiology* 117:1311-21
9. Hahn DK, Geocadin RG, Greer DM (2014) Quality of evidence in studies evaluating neuroimaging for neurologic prognostication in adult patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation* 85:165-72
10. Piarulli A, Charland-Verville V, Laureys S (2015) Cognitive auditory evoked potentials in coma: can you hear me? *Brain* 138:1129-37