



**HAL**  
open science

# Analyse de l'influence des interventions thérapeutiques précoces au sein d'une cohorte de patients survivants d'arrêt cardio-respiratoire

Florence Dumas

► **To cite this version:**

Florence Dumas. Analyse de l'influence des interventions thérapeutiques précoces au sein d'une cohorte de patients survivants d'arrêt cardio-respiratoire. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes - Paris V, 2012. Français. NNT : 2012PA05S006 . tel-00711998

**HAL Id: tel-00711998**

**<https://theses.hal.science/tel-00711998>**

Submitted on 26 Jun 2012

**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.

**UNIVERSITE PARIS V - RENE DESCARTES**

**ECOLE DOCTORALE 420**

**Doctorat de Santé Publique  
Epidémiologie et Recherche Clinique**

**DUMAS Florence Anne**

**Analyse de l'influence des interventions thérapeutiques  
précoces au sein d'une cohorte de patients survivants  
d'arrêt cardio-respiratoire**

**Thèse dirigée par:**

Professeur Xavier Jouven

Professeur Alain Cariou

**Soutenue le 24 Mai 2012**

**Jury:**

Président : Professeur Annick Alperovitch

Rapporteur : Professeur Claire Bonithon-Kopp

Rapporteur : Professeur Patrick Henry

Examineur : Professeur Bruno Riou

Examineur : Professeur Bertrand Renaud

## Remerciements :

Aux membres du jury, avec tous nos remerciements et notre reconnaissance pour nous avoir fait l'honneur de participer à cette thèse,

Mme Annick Alperovitch, présidente,  
Mme le Professeur Claire Bonithon-Kopp, rapporteur,  
Mr le Professeur Patrick Henry, rapporteur,  
Mr le Professeur Bruno Riou, examinateur,  
Mr le Professeur Bertrand Renaud, examinateur,

A Mr le Professeur Alain Cariou, qui m'a guidée tout le long de ce travail. Je tiens à témoigner particulièrement ma reconnaissance pour l'ensemble des connaissances et la rigueur qu'il a su me transmettre tout au cours de ces années. Je le remercie pour sa patience, sa disponibilité et son accompagnement inconditionnels dans la réalisation de ce projet, qu'il trouve dans ce travail la marque de mon profond respect.

A Mr le Professeur Xavier Jouven, pour l'accueil qu'il m'a réservé et la confiance constante qu'il m'a apporté dès le premier jour, pour son aide sans réserve dans le développement de mes projets et pour l'ensemble des opportunités qu'il m'a donné, qu'il soit assuré de ma profonde reconnaissance.

A Mr le Professeur Thomas Rea, son dynamisme, sa rigueur et son expérience m'ont permis tout au long de mon séjour à Seattle d'élargir mes connaissances et mes perspectives en épidémiologie et en médecine d'urgence.

A Mr le Professeur Christian Spaulding, pour ses qualités pédagogiques et humaines et pour l'accueil bienveillant qu'il m'a toujours porté.

A Mr le Professeur Jean Louis Pourriat, pour m'avoir encouragée et aidée tout au long de mes projets professionnels.

A l'ensemble de l'équipe de la réanimation médicale de l'hôpital Cochin pour leur accueil chaleureux, leur gentillesse et leur disponibilité qui ont facilité quotidiennement le déroulement de mes travaux. Je tiens à remercier tout particulièrement les médecins et les équipes soignantes pour leur aide précieuse dans la prise en charge des patients victimes d'arrêt cardiaque. Sans leur travail quotidien, ce projet n'aurait pu se réaliser.

A l'équipe 4 de l'unité Inserm 970 et en particulier au Docteur Jean-Philippe Empana, à leur enthousiasme et aux compétences qu'ils ont su m'apporter tout au long de la réalisation de mes travaux.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales des services de cardiologie de l'hôpital Cochin et du SAMU 75 pour leur collaboration pour ce projet.

A l'équipe de l'Unité de Recherche Clinique de Paris Centre pour sa participation dans la collecte des données.

A l'équipe des urgences de l'Hôtel Dieu, mes collègues et amis pour leur soutien et leur compréhension au quotidien.

A mes parents et grands-parents, à Fatya, Claire, Franck, Luther, Hector, à mes amis et tous ceux qui sont chers à mon cœur, pour leur soutien et la force qu'ils m'apportent chaque jour, pour leurs précieux conseils et l'indulgence qu'ils m'ont témoigné pendant toute cette période remplie de difficultés et de satisfactions.

## Liste des publications relatives à la thèse

**Dumas F**, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: the role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. J Am Coll Cardiol 2012 (sous presse)

Kudenchuk P, Redshaw JD, Stubbs BA, Fahrenbruch CE, **Dumas F**, Phelps R, Blackwood J, Rea TD, Eisenberg MS. Impact of Changes in Resuscitation Practice on survival and Neurological Outcome after out-of-hospital Cardiac arrest resulting from non-shockable Arrhythmias. Circulation 2012 (sous presse)

**Dumas F**, Manzo-Silberman S, Fichet J, Mami Z, Zuber B, Vivien B, Chenevier-Gobeaux C, Varenne O, Empana JP, Pène F, Spaulding C, Cariou A. Can early cardiac troponin I measurement help to predict recent coronary occlusion in out-of-hospital cardiac arrest survivors? Critical Care Medicine 2012 (sous presse)

**Dumas F**, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: role of aetiology and presenting arrest rhythm. Resuscitation. 2012 Feb 1

Rea TD, **Dumas F**. Resuscitation science: A role for observation? Resuscitation. 2012;83(3):281-2.

Mongardon N, **Dumas F**, Ricome S, Grimaldi D, Hissem T, Pene F, Cariou A. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. Ann Intensive Care. 2011;1(1):45.

Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, **Dumas F**, Perier MC, Mustafic H, Toussaint JF, Desnos M, Rieu M, Benameur N, Le Heuzey JY, Empana JP, Jouven X. Sports-related sudden death in the general population..Circulation. 2011;124(6):672-81.

**Dumas F**, Fahrenbruch C, Hambly C, Donohoe RT, Carli P, Cariou A, Rea TD. Predicting non-cardiac aetiology: A strategy to allocate rescue breathing during bystander CPR. Resuscitation. 2012 ; 83(1):134-7

**Dumas F**, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, Vivien B, Varenne O, Carli P, Jouven X, Empana JP, Cariou A. Is Hypothermia After Cardiac Arrest Effective in Both Shockable and Nonshockable Patients?: Insights From a Large Registry. Circulation. 2011 ;123(8):877-86.

Perbet S, Mongardon N, **Dumas F**, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, Carli P, Varenne O, Mira JP, Wolff M, Cariou A. Early onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 ;184(9):1048-54.

Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, **Dumas F**, Poupet H, Charpentier J, Pène F, Chiche JD, Mira JP, Cariou A. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. Crit Care Med. 2011;39(6):1359-64.

**Dumas F**, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empana JP, Carli P, Mira JP, Jouven X, Spaulding C. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3(3):200-7.

## Résumé:

**Positioe du problème.** L'arrêt cardiaque extra-hospitalier (ACEH), dont la forme clinique la plus caricaturale correspond à la « mort subite », représenterait la première cause de mortalité à travers le monde. Malgré les améliorations apportées à leur prise en charge, le pronostic de ces patients demeure très péjoratif, y compris chez ceux qui ont bénéficié d'une réanimation initiale avec succès. En effet, la longue période d'ischémie suivie du phénomène de reperfusion secondaire au retour d'une activité circulatoire (RACS) est à l'origine d'une cascade de phénomènes physiopathologiques qui caractérisent le syndrome post-arrêt cardiaque. Plusieurs éléments thérapeutiques, telles que la reperfusion coronaire précoce et l'hypothermie thérapeutique, se sont développés ces dernières années afin de diminuer la morbi-mortalité importante observée dans cette situation. L'intérêt de ces interventions précoces sur le pronostic ultérieur demeure cependant débattu, car il a souvent été établi sur des sous-groupes de patients très sélectionnés.

**Objectif.** L'objectif de ce travail était d'évaluer l'influence de ces interventions thérapeutiques précoces sur le devenir des patients victimes d'ACEH et admis vivants en service de réanimation.

**Méthode.** Depuis 2000, une cohorte de patients survivants d'ACR et admis vivants en réanimation a été constituée dans un centre spécialisé. L'ensemble des caractéristiques démographiques, pré-hospitalières et hospitalières ont été analysées. L'analyse multivariée des facteurs pronostiques dans cette cohorte a utilisé principalement les méthodes de régression logistique.

**Résultats principaux.** Entre 2003 et 2008, 435 patients ont été admis, ne présentaient pas d'étiologie extra-cardiaque évidente et ont bénéficié d'une coronarographie immédiate et systématique. Une lésion coronaire récente a été observée chez près de la moitié d'entre eux. Les moyens de détection d'une étiologie cardiaque sont extrêmement limités que ce soit par des modèles prédictifs simples utilisant des paramètres démographiques ou circonstanciels ou par des paramètres para-cliniques tels que l'électrocardiogramme ou les enzymes cardiaques. En effet, ces derniers possèdent des valeurs prédictives médiocres et ne peuvent être considérés comme outil de triage de ces patients. En revanche, la coronarographie immédiate et systématique (suivie d'une reperfusion coronaire si nécessaire) était associée de manière significative et indépendante à la survie hospitalière (OR ajusté= 2.06 (1.16-3.66)) et ceci quelque soit l'aspect électrocardiographique.

Entre 2000 et 2009, 1145 patients ont été admis et 2/3 d'entre eux ont été traités par hypothermie thérapeutique. Parmi eux, 708/1145 (62%) avait initialement un rythme cardiaque choquable et 437/1145 (38%) présentait un rythme non choquable. Après ajustement sur les autres facteurs pronostiques, l'hypothermie thérapeutique avait un rôle protecteur sur le pronostic neurologique des patients à la sortie de réanimation dans le groupe présentant initialement un rythme choquable (OR ajusté= 1.90 (1.18-3.06)). En revanche, l'association entre le pronostic et l'intervention dans le groupe « non-choquable » n'était pas significative (OR ajusté=0.71 (0.37-1.36)). Parmi les facteurs susceptibles d'altérer le bénéfice lié à ce traitement, les complications infectieuses chez les patients traités par hypothermie thérapeutique s'avèrent courantes. La plus fréquente est la pneumopathie précoce, dont l'apparition est associée de manière significative au traitement par hypothermie (OR ajusté= 1.90 (1.28-2.80)), mais son rôle sur le pronostic n'est pas démontré.

**Discussioe et coeclusioe.** Les analyses réalisées sur cette cohorte appuient globalement les recommandations thérapeutiques en vigueur sur la prise en charge post-arrêt cardiaque, mais identifient les patients les plus à même de bénéficier ou non de ces interventions. Nos résultats encouragent la réalisation d'essais prospectifs, et apportent des informations utiles à leur mise en œuvre. Enfin, une analyse satellite sur une cohorte de survivants montre que l'effet de ces interventions thérapeutiques précoces pourrait persister sur le long terme. Ces données incitent à la constitution d'un registre régional et/ou national de survivants d'AC, qui permettrait de connaître le pronostic à terme de ces patients à la fois neurologique et fonctionnel.

**Mots clés : arrêt cardio-respiratoire ; syndrome post arrêt cardiaque ; pronostic ; coronarographie ; hypothermie thérapeutique**

## **Abstract**

**Background:** Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA), usually clinically described as “sudden death”, is the leading worldwide cause of death. Despite recent improvements in management of OHCA, the prognosis of these patients remains very poor, even in those who benefitted from a successful initial resuscitation. During the period of ischemia following the Return of Spontaneous Circulation (ROSC), several pathophysiological phenomena occur, characterizing the post cardiac arrest syndrome. Furthermore, different treatments, such as immediate coronary reperfusion or therapeutic hypothermia, are now implemented for the management of this syndrome in order to decrease the morbidities and the mortality involved during this period. However, the influence of these hospital interventions on prognosis is still debatable, since they have been assessed in very selected subgroups of patients.

**Objectives:** The aim of our work was to assess the influence of these early interventions on the outcome of OHCA patients admitted alive in intensive care unit (ICU).

**Method:** We set up an investigation cohort (starting in 2000) of OHCA patients, in whom a successful ROSC had been obtained and who were admitted alive in ICU. We gathered all demographic data, cardiac arrest circumstances, pre-hospital and hospital characteristics. We analyzed the different predictive factors of outcome using multivariate analysis, especially logistical regression.

**Results:** Between 2003 and 2008, 435 patients without obvious extra-cardiac cause were included and benefited from an immediate and systematic coronary angiogram. We observed a recent lesion in nearly half of them. Detecting a cardiac etiology is very challenging even using simple predictive models including patient’s baseline characteristics and circumstances of the cardiac arrest. Moreover, other parameters, such as EKG patterns or cardiac biomarkers, did not seem helpful either. Indeed, these parameters had poor predictive values and consequently could not be considered as triage tools for these patients. Nevertheless, the immediate and systematic coronary angiogram, with percutaneous intervention if appropriate, was independently associated with an improvement of hospital survival (adjusted OR= 2.06 (1.16-3.66)), regardless of the EKG pattern.

Between 2000 and 2009, 1145 patients were admitted and two third of them were treated with therapeutic hypothermia. Among them, 708/1145 (62%) had an initial shockable rhythm and 437/1145 (38%) presented a non shockable rhythm. On the one hand, after adjustment with other predictive factors, the therapeutic hypothermia significantly improved the good neurological outcome at ICU discharge (adjusted OR= 1.90 (1.18-3.06)). On the other hand, the influence of this intervention was not associated with prognosis on the “non-shockable” sub-group (adjusted OR=0.71 (0.37-1.36)). Among the undercurrent factors, which could minimize the benefit of this intervention, infectious complications in treated patients were common. The most frequent complication was early onset pneumonia, whose occurrence was significantly associated with hypothermia (adjusted OR= 1.90 (1.28-2.80)), even if its role on prognosis was not determined.

**Conclusions:** Our findings support the international guidelines regarding the management of post-cardiac arrest, identifying the subgroups of patients who may benefit the most. These results encourage further prospective studies and randomized trials and bring helpful information in that way. Finally, ancillary analysis on an investigation cohort of hospital survivors suggests that protective effects of these strategies may be extended over time. Moreover, generating a regional register of OHCA survivors could allow a better knowledge of the neurological and functional long term prognosis of these patients.

**Key-words :** cardiac arrest ; post cardiac arrest disease; prognosis ; coronary angiogram ; therapeutic hypothermia

## **Laboratoire d'accueil :**

Unité Inserm 970 équipe 4

Mort Subite et épidémiologie cardiovasculaire

PARCC - Paris Centre de recherche cardiovasculaire

56 rue Leblanc - 75015 PARIS



# Table des matières

Remerciements : .....	2
Liste des publications relatives à la thèse .....	3
Laboratoire d'accueil : .....	7
Liste des abréviations : .....	11
<b>I.INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>12</b>
<b>II.SYNDROME POST ARRET CARDIAQUE .....</b>	<b>13</b>
A. Introduction : définition et pronostic.....	13
B. Physiopathologie.....	13
C. Importance du rythme cardiaque initial.....	15
D. Manifestations cliniques .....	16
1) <i>Choc post-arrêt cardiaque</i> .....	16
2) <i>Défaillance neurologique</i> .....	17
3) <i>Autres défaillances d'organes</i> .....	18
4) <i>Traitements</i> .....	18
<b>III. OBJECTIFS .....</b>	<b>21</b>
<b>IV. CONSTITUTION DE LA COHORTE.....</b>	<b>22</b>
A. Critères d'inclusion.....	22
B. Description de la prise en charge générale de l'ACEH .....	22
1) <i>Pré-hospitalière</i> .....	22
2) <i>En service de réanimation</i> .....	23
3) <i>Stratégie diagnostique précoce</i> .....	24
C. Base et traitement des données .....	26
1) <i>Collecte des données</i> .....	26
2) <i>Données manquantes</i> .....	27
3) <i>Analyses statistiques</i> .....	27
<b>V. REVASCULARISATION CORONAIRE IMMEDIATE.....</b>	<b>29</b>
A. Position du problème .....	29
B. Reconnaissance précoce d'une étiologie cardiaque ou non cardiaque (Annexe 2) .....	31
1) <i>Objectif</i> .....	31
2) <i>Constitution de la cohorte</i> .....	31
3) <i>Méthode</i> .....	32
4) <i>Résultats</i> .....	32
C. Apport du dosage de la troponine à l'admission en réanimation (Annexe 3) .....	33
1) <i>Objectif</i> .....	33
2) <i>Méthode</i> .....	34
3) <i>Résultats</i> .....	35
D. Intérêt pronostique de la revascularisation précoce : étude PROCAT (Parisian Registry of Out-of-hospital Cardiac Arrest) (Annexe 4) .....	37
1) <i>Objectifs</i> .....	37
2) <i>Méthodes</i> .....	37
a. <i>Constitution de la cohorte</i> .....	37
b. <i>Analyse statistique</i> : .....	37
3) <i>Résultats</i> : .....	38
E. Discussion.....	40
<b>VI. HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE .....</b>	<b>49</b>
A. Problématique.....	49

B.	Influence pronostique de l'hypothermie thérapeutique en fonction du rythme initial (Annexe 5) .....	52
1)	<i>Objectif</i> .....	52
2)	<i>Méthode</i> .....	52
3)	<i>Résultats</i> .....	52
a.	Résultats principaux.....	52
b.	Analyses complémentaires .....	55
C.	Complications infectieuses post-arrêt cardiaque.....	57
1)	<i>Incidence des complications infectieuses (Annexe 6)</i> .....	57
a.	Objectif.....	57
b.	Méthode.....	57
c.	Résultats .....	57
2)	<i>Pneumopathies précoces (Annexe 7)</i> .....	58
a.	Objectif.....	58
b.	Méthode.....	58
c.	Résultats .....	59
D.	Discussion .....	59
1)	<i>Influence de l'hypothermie sur le pronostic en fonction du rythme cardiaque initial</i> .....	59
a.	Rythme initial choquable .....	60
b.	Rythme initial non choquable .....	61
c.	Conclusion.....	63
2)	<i>Complications infectieuses</i> .....	64

## VII. Limites de nos travaux ..... 66

## VIII. PERSPECTIVES : pronostic à long terme ..... 67

A.	Cohorte de survivants : Seattle et King County, Washington, USA.....	67
1)	<i>Position du problème</i> .....	67
2)	<i>Méthode</i> .....	70
3)	<i>Survie globale et rôle du rythme initial ou de l'étiologie primaire (Annexe 8)</i> .....	71
4)	<i>Influence des interventions hospitalières sur le long terme (Annexe 9)</i> .....	72
5)	<i>Discussion</i> .....	75
a.	Rôle de l'étiologie et du rythme cardiaque initial.....	75
b.	Rôle des interventions hospitalières .....	76
c.	Limites.....	77
B.	Les défis à venir .....	79
1)	<i>Evaluation de l'état neurologique et qualité de vie sur le long terme : projet de création d'une cohorte prospective régionale Ile de France</i> .....	79
2)	<i>Cibler les indications des interventions : essai randomisé de l'hypothermie thérapeutique chez les patients ayant initialement un rythme non choquable (Projet d'essai multicentrique randomisé Hypocrat)</i> .....	81

## IX. CONCLUSION..... 83

## Références ..... 84

### Annexes:..... Error! Bookmark not defined.

A.	Annexe 1 : collection des données.....	Error! Bookmark not defined.
1)	<i>données du patient</i> :.....	Error! Bookmark not defined.
2)	<i>événements pré-hospitaliers</i> :.....	Error! Bookmark not defined.
3)	<i>hospitalisation en réanimation</i> :.....	Error! Bookmark not defined.
B.	Annexe 2 : .....	Error! Bookmark not defined.
C.	Annexe 3 : .....	Error! Bookmark not defined.
D.	Annexe 4 :.....	Error! Bookmark not defined.
E.	Annexe 5.....	Error! Bookmark not defined.
F.	Annexe 6.....	Error! Bookmark not defined.
G.	Annexe 7 : .....	Error! Bookmark not defined.

H. Annexe 8 ..... **Error! Bookmark not defined.**  
I. Annexe 9 ..... **Error! Bookmark not defined.**

## Liste des abréviations :

ACEH= Arrêt Cardiaque Extra-Hospitalier

ACIH = Arrêt cardiaque Intra Hospitalier

ACR= Arrêt Cardio-Respiratoire

RACS= Reprise d'Activité Circulatoire Spontanée

ECG=Electrocardiogramme

No flow =Intervalle de temps entre l'arrêt cardiaque et le début de la réanimation cardio-pulmonaire de base

Low flow = Intervalle de temps entre le début de la réanimation cardio-pulmonaire de base et le retour à une circulation spontanée

AVC= Accident Vasculaire Cérébral

EP=Embolie Pulmonaire

DS=Déviatiion Standard

CPC=Cerebral Performance Category

IDM=Infarctus Du Myocarde

PIC=Pression Intra-crânienne

SCA=Syndrome Coronarien Aigu

STEMI= Infarctus du Myocarde avec élévation du segment ST

## **I.INTRODUCTION GENERALE**

L'arrêt cardiaque extra-hospitalier (ACEH), dont la forme clinique la plus caricaturale correspond à la « mort subite », serait responsable chaque année d'environ 250 000 victimes aux Etats-Unis<sup>1</sup> et représenterait la première cause de mortalité à travers le monde. Malgré les efforts importants réalisés pour en améliorer le traitement, le pronostic demeure malheureusement extrêmement péjoratif, ne dépassant pas 3% de survie<sup>2-4</sup>. La survie de ces patients repose sur l'activation rapide et le bon fonctionnement de la « chaîne de survie » de l'arrêt cardio-respiratoire (ACR)<sup>5</sup>. Chacune des composantes de cette chaîne est indispensable pour une prise en charge optimale. Connus de longue date, les éléments pronostiques majeurs de la phase pré-hospitalière sont constitués par la reconnaissance par le témoin de l'ACR, l'alerte immédiate, une initiation rapide de la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) ainsi qu'une défibrillation précoce et le recours à la prise en charge spécialisée (médicaments, gestion des voies aériennes). Outre ces éléments de la prise en charge initiale, l'importance de la qualité des soins prodigués pendant la phase post-arrêt cardiaque a été reconnue beaucoup plus récemment. La séquence d'ischémie globale de l'organisme, suivie du phénomène de reperfusion secondaire au retour d'une activité circulatoire, est en effet à l'origine de l'activation d'une cascade de phénomènes physiopathologiques, qui sont responsables des manifestations observées au cours du syndrome post-arrêt cardiaque. La sévérité de ces manifestations explique en grande partie la morbi-mortalité majeure observées chez les survivants de la phase pré-hospitalière, lors de leur séjour ultérieur en réanimation. Cette phase post-arrêt cardiaque est désormais identifiée comme une période pouvant se prêter à de nombreuses interventions susceptibles d'influencer le pronostic de ces patients, et en particulier leur évolution neurologique<sup>6 7</sup>. L'hétérogénéité des pratiques dans la mise en œuvre de ces interventions pourrait expliquer les variations observées en matière de taux de survie d'une équipe à l'autre. L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'influence respective des différents paramètres caractérisant la phase post-arrêt cardiaque, et en particulier les interventions réalisées pendant cette phase, sur le pronostic des patients victimes d'ACR et admis vivants en service de réanimation.

## **II.SYNDROME POST ARRET CARDIAQUE**

### **A. Introduction : définition et pronostic**

Dans une méta-analyse récente regroupant 70 études internationales s'intéressant au devenir des patients victimes d'ACR, le taux d'admission à l'hôpital était de 23,8% et le taux de survie à la sortie de l'hôpital était de 7,6%.<sup>8</sup> S'il est parfaitement établi que le devenir de ces patients est étroitement dépendant de la qualité de la prise en charge pré-hospitalière, le phénomène d'ischémie-reperfusion globale active une cascade de mécanismes physiopathologiques au cours des minutes et des heures qui succèdent à l'ACR, avec des conséquences majeures pour le patient.<sup>9</sup> Ce syndrome post-arrêt cardiaque, qui survient immédiatement au décours de l'ACR et se prolonge habituellement jusqu'à 72 heures après l'événement, constitue un déterminant important du pronostic. Ce phénomène, responsable de la mortalité hospitalière précoce, combine quatre éléments principaux : la création de dommages cérébraux anoxo-ischémiques, l'apparition d'une dysfonction cardiovasculaire responsable d'un état de choc, la mise en œuvre d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique, et la persistance de la cause initiale de l'ACR. Ces mécanismes ne sont pas uniformes, peuvent être intriqués et peuvent varier en intensité d'un patient à l'autre. Enfin, la sévérité de ce syndrome post-arrêt cardiaque est habituellement proportionnelle aux délais de prise en charge initiaux.

### **B. Physiopathologie**

La physiopathologie du syndrome post-arrêt cardiaque est complexe et demeure partiellement élucidée. Elle semble cependant dominée par un syndrome d'ischémie-reperfusion globale (touchant l'ensemble de l'organisme) et par une activation non spécifique de la réponse inflammatoire systémique. Au cours de l'ischémie (phase de « no flow »), la diminution des apports en oxygène (O<sub>2</sub>) est contrebalancée par une diminution des besoins métaboliques. Cependant, si le métabolisme cellulaire reste sollicité ou si le temps d'ischémie se prolonge, la diminution de la synthèse d'ATP expose à une dépolarisation de la membrane plasmique, une ouverture des canaux calciques voltage dépendants du sarcolemme et une chute du potentiel de membrane mitochondrial<sup>10 11</sup>. Ces phénomènes aboutissent à une augmentation de la concentration de calcium intra cytoplasmique responsable de lésions cellulaires. Ainsi, c'est au cours de la phase de « no flow » que vont se constituer les premières lésions cellulaires et tissulaires. La reperfusion (phase de « low flow »), contemporaine de la reprise d'un flux

sanguin provoqué (massage cardiaque) ou spontané, est à l'origine de la formation d'espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) dont l'anion superoxyde ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et le radical hydroxyle ( $\bullet\text{OH}$ ). Ce dernier, particulièrement cytotoxique, est responsable de la plupart des lésions fonctionnelles et structurelles à l'origine de la mort cellulaire<sup>11</sup> En effet, il inactive les cytochromes, altère les protéines de transport membranaires, et induit des phénomènes de peroxydation des lipides membranaires. C'est par l'intermédiaire des lésions de l'endothélium vasculaire que le phénomène d'ischémie-reperfusion va prendre une dimension inflammatoire systémique : la production de cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), l'activation du complément, la synthèse de métabolites de l'acide arachidonique, l'expression de molécules d'adhésion leucocytaire par les cellules endothéliales sont autant de stimuli permettant l'activation et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN) à l'origine de la réponse inflammatoire<sup>12</sup>. La séquestration des PNN activés au niveau des poumons et des autres viscères est un moteur majeur du développement de la défaillance multiviscérale. Il n'est pas impossible qu'interviennent de plus des lésions d'origine infectieuses en rapport avec des translocations bactériennes provenant d'une muqueuse digestive altérée, ce qui expliquerait les taux élevés d'endotoxine plasmatiques observés chez les sujets les plus sévèrement atteints<sup>13</sup>. Cette activation de la réponse inflammatoire systémique s'associe à des modifications de la coagulation génératrices de lésions endothéliales secondaires, responsables à leur tour de thromboses et d'augmentation de la perméabilité capillaire.

Les modèles expérimentaux d'arrêt cardiaque « réanimé » soutiennent l'hypothèse physiopathologique d'une aggravation des lésions viscérales qui surviendrait pendant la phase de reperfusion et se prolongerait au cours des premières heures, expliquant l'efficacité de certaines mesures thérapeutiques retardées (comme l'hypothermie thérapeutique). Chez l'homme, plusieurs études ont montré qu'il existait une activation de la réaction inflammatoire qui s'associe à des manifestations cliniques proches de celles observées au cours des états septiques sévères<sup>13-17</sup>. Des anomalies de la coagulation ont été mises en évidence, associant une activation importante de la coagulation alors que les facteurs anticoagulants endogènes (antithrombine, protéines S et C) sont diminués. Cette coagulation intravasculaire pourrait être incriminée dans la genèse d'anomalies microcirculatoires, elles-mêmes à l'origine de lésions viscérales supplémentaires. Ces anomalies de la coagulation sont particulièrement fréquentes chez les patients qui décèdent rapidement d'un choc post-arrêt cardiaque<sup>18</sup>.

### **C. Importance du rythme cardiaque initial**

Lorsqu'une victime d'ACR est secourue, il est habituel de considérer deux catégories de rythme cardiaque initial, selon que ce rythme correspond soit à une fibrillation ou à une tachycardie ventriculaire (FV/TV), soit à une asystolie ou à un rythme sans pouls (RSP). Ce premier rythme cardiaque enregistré par les services de secours constitue un puissant facteur pronostique :

- lorsque ce premier rythme est accessible à une défibrillation (FV/TV), le rythme est dit « choquable ». La réalisation rapide d'un ou plusieurs chocs électriques externes (CEE), couplée aux manœuvres de réanimation cardio-pulmonaire (RCP), permet d'obtenir une reprise d'activité circulatoire spontanée (RACS) dans de nombreux cas. Cette possibilité thérapeutique, facilitée par la diffusion récente des défibrillateurs automatiques, augmente ainsi considérablement les chances de succès de la réanimation initiale. Par ailleurs, l'existence d'un rythme choquable est plus souvent associée à une étiologie primitivement cardiaque (ischémie myocardique, maladie arythmogène, etc...), c'est à dire de morts subites survenant sur un organisme parfaitement oxygéné au moment de l'interruption circulatoire. Cela explique que les dégâts tissulaires (notamment cérébraux) apparaîtront moins rapidement dans cette situation. Au total, le pronostic global (et en particuliers neurologique) de ces AC avec rythme initial choquable est globalement meilleur que celui des AC sans rythme choquable, dès lors que la chaîne des secours a été correctement activée.
- lorsque ce premier rythme n'est pas accessible à une défibrillation (asystolie ou RSP), le rythme est dit « non choquable ». La prise en charge initiale ne peut pas comporter de CEE, ce qui ôte une possibilité thérapeutique. Par ailleurs et par opposition aux rythmes choquables, la constatation d'un rythme cardiaque non choquable lors de la prise en charge est plus souvent en rapport avec une étiologie extra-cardiaque (respiratoire, neurologique, etc...), elle-même plus souvent génératrices d'une interruption circulatoire survenant sur un organisme désoxygéné au moment de l'AC. Cela explique que les dégâts tissulaires (notamment cérébraux) seront plus fréquents et souvent plus sévères dans cette situation. Au total, le pronostic global (et en particulier neurologique) des AC avec rythme initial non choquable est globalement mauvais, et les taux de survie avec peu ou pas de séquelles neurologiques sont faibles.



Actuellement, parmi les patients secourus pour un AC, la proportion de victimes retrouvées avec un rythme cardiaque non choquable est en augmentation régulière<sup>19</sup>. Le succès croissant de la réanimation cardio-pulmonaire doit impérativement avoir pour corollaire une amélioration de la qualité des soins proposés à ces patients pendant la phase du syndrome post-arrêt cardiaque, notamment en matière de protection cérébrale.

#### **D. Manifestations cliniques**

Le syndrome post-arrêt cardiaque comporte un ensemble de manifestations cliniques et biologiques relativement stéréotypées. L'intensité de ces manifestations est variable mais elle est grossièrement proportionnelle à la durée et à la difficulté de la réanimation initiale<sup>20</sup>. La défaillance cardio-circulatoire domine habituellement le tableau clinique, même si l'atteinte est fréquemment multiviscérale. L'existence d'un défaut de perfusion cérébrale, engendré par ces perturbations hémodynamiques, pourrait aggraver le pronostic neurologique de ces patients.

##### 1) Choc post-arrêt cardiaque

Le choc post-arrêt cardiaque, initialement décrit par Negovsky<sup>21</sup>, est un choc mixte comprenant une composante cardiogénique et périphérique. La défaillance myocardique est très souvent au premier plan. Décrite la première fois en 1975, et documentée en 1990 par échographie, elle est caractérisée par une dysfonction systolique sévère mais réversible<sup>22</sup>. Depuis cette description princeps, de nombreux travaux expérimentaux ont confirmé l'existence de cette dysfonction myocardique post-arrêt cardiaque et l'ont caractérisée<sup>23 24 25 26 27-29</sup>. La dysfonction ventriculaire gauche débute de façon précoce, dès les premières minutes suivant la restauration d'une activité circulatoire spontanée, et est complètement réversible dans un délai de 48 à 72 heures. Elle se manifeste par la survenue d'une altération des fonctions systoliques et diastoliques du ventricule gauche associée à une dilatation cavitaire.

Outre les phénomènes d'ischémie-reperfusion décrits plus haut, l'existence d'une cause coronaire dans la genèse de l'arrêt cardiaque constitue bien entendu un facteur qui favorise la survenue d'une dysfonction myocardique au cours de la phase post-arrêt cardiaque<sup>20</sup>. Cependant, l'évidence expérimentale d'une dysfonction myocardique précoce, intense et transitoire au cours de la phase post-arrêt cardiaque a pu être confirmée chez l'homme, même en l'absence d'étiologie

coronaire à l'arrêt cardiaque<sup>20 30 31</sup>. De plus, cette défaillance hémodynamique ne semble pas être uniquement liée à la dysfonction myocardique. Plusieurs auteurs suggèrent l'existence d'une forte composante vasoplégique, conséquence du syndrome d'inflammation généralisée lui-même bien documenté en post-arrêt cardiaque chez l'homme<sup>13</sup>. Cette défaillance cardio-circulatoire pourrait également être favorisée par la survenue d'une insuffisance surrénalienne relative, comme cela est observé au cours du choc septique. Des données cliniques récentes montrent qu'environ la moitié des patients présentent une insuffisance surrénale définie par une absence de réponse au test de stimulation rapide par le synacthène<sup>32</sup>. Parmi ces patients, les décès liés au choc étaient plus fréquents dans le groupe de ceux présentant une insuffisance surrénale<sup>33</sup>

## 2) Défaillance neurologique

Les lésions neurologiques anoxo-ischémiques entraînent la majorité des décès observés chez les patients initialement réanimés d'un arrêt cardiaque<sup>34</sup>. Ces lésions neurologiques peuvent habituellement être décelées à partir du troisième jour de réanimation. Ainsi, en l'absence de sédation, l'examen clinique pratiqué entre le 3<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour est très performant en termes de pronostic neurologique. L'existence de séquelles neurologiques sévères au-delà de ce délai aboutit à un décès plus ou moins rapide selon leur gravité. Au cours de la dernière décennie, le dogme classique selon lequel les dégâts cérébraux seraient uniquement en rapport avec la durée de l'interruption circulatoire a été largement remis en cause. Les études cliniques ont confirmé l'efficacité de l'hypothermie thérapeutique malgré le caractère « tardif » de sa mise en œuvre par rapport au phénomène pathologique initiateur. En effet, les dégâts tissulaires cérébraux initiés par l'interruption circulatoire s'accroissent au cours de la phase de reperfusion. Les travaux expérimentaux et cliniques montrent qu'il existe au cours de la phase post-arrêt cardiaque une diminution du débit sanguin cérébral associée à une diminution de l'extraction cérébrale en oxygène. La réduction du débit sanguin cérébral, qui semble être en rapport avec une majoration transitoire des résistances vasculaires cérébrales, se corrige en 72 heures. Chez les patients survivants, cette normalisation du débit sanguin cérébral s'accompagne d'une augmentation de l'extraction cérébrale en oxygène, témoignant du rétablissement du couplage physiologique de ces deux paramètres. En revanche, dans le groupe des patients qui présentent des lésions cérébrales létales, la différence de couplage entre le débit sanguin

cérébral et l'extraction apparaît progressivement et aboutit à une perfusion « de luxe »<sup>35-39</sup>.

### 3) Autres défaillances d'organes

En l'absence de traitement rapide et adapté, le choc post-arrêt cardiaque aboutit généralement à un syndrome de défaillance multiviscérale et au décès précoce. Ainsi, dans 20 à 35% des cas, le décès est précoce et apparaît en rapport avec un état de choc et une défaillance multiviscérale précoce et incontrôlable<sup>40 41</sup>. Les défaillances habituellement observées sont principalement rénales et respiratoires, atteignant 40 à 50% des patients réanimés d'un arrêt cardiaque. L'hypoxémie (conséquence de l'œdème pulmonaire lésionnel), le choc cardiogénique (associé à la sidération myocardique), l'insuffisance rénale aiguë et la défaillance hépatique peuvent aggraver le pronostic et retarder la récupération neurologique.

### 4) Traitements

Des recommandations internationales précises sur la prise en charge du syndrome post-arrêt cardiaque, émanant de l'ILCOR/AHA (International Liaison Committee on Resuscitation/ American Heart Association), ont été établies en 2008, et ont été globalement confirmées en 2010<sup>42 43</sup> (Table 1). Parmi les mesures spécifiques recommandées, en dehors de la prise en charge habituelle des patients hospitalisés en service de réanimation, le traitement du syndrome post-arrêt cardiaque repose sur trois interventions majeures : l'optimisation précoce de l'hémodynamique, l'identification et le traitement précoce de la cause à l'origine de l'ACR, et le recours à l'hypothermie thérapeutique.

- L'optimisation hémodynamique a pour objectif la restauration d'un équilibre entre « l'offre et la demande » en oxygène pour l'organisme. Elle comporte une correction rapide des principales anomalies cardio-circulatoires, et notamment l'identification rapide et le traitement de la cause. Le syndrome coronaire aigu (SCA) étant l'étiologie la plus fréquente d'arrêt cardiaque extra-hospitalier chez l'adulte, l'indication de coronarographie devrait être évoquée en fonction du contexte clinique, dès la prise en charge pré-hospitalière. Il existe une association indépendante entre le succès d'une dilatation d'une artère coronaire responsable d'un infarctus récent et la survie. Enfin, la valeur prédictive de l'ECG et des

données cliniques (douleur thoracique, facteurs de risque) pour prédire l'occlusion coronaire est malheureusement médiocre dans cette situation. En fonction du contexte, la décision d'exploration coronarographique devrait pourtant être prise au mieux dès la phase pré-hospitalière, de manière à orienter le patient vers un centre susceptible de pouvoir réaliser ce geste lorsque celui-ci s'avère nécessaire. Même si des données récentes suggèrent qu'une telle attitude permet d'obtenir des résultats particulièrement encourageants, la généralisation de cette stratégie continue de se heurter à de nombreux obstacles.

- Malgré de nombreuses tentatives, aucun médicament n'a fait la preuve de son efficacité à réduire les conséquences tissulaires (en particulier cérébrales) de l'anoxo-ischémie induite par l'AC. Des études cliniques ont montré que la mise en œuvre rapide d'une hypothermie modérée (32 à 34°) par refroidissement externe améliorait le pronostic vital et neurologique des victimes de fibrillation ou tachycardie ventriculaire (FV/TV) extra-hospitalière, toujours comateuses lors de leur admission à l'hôpital. Cette technique fait désormais l'objet de recommandations d'emploi systématique dans cette situation. Pour toutes les autres situations (pour lesquelles le niveau de preuve est plus bas), l'hypothermie thérapeutique est également proposée mais son emploi est beaucoup plus hétérogène.

Toutefois, les experts soulignent l'existence de questions non encore totalement résolues et qui nécessiteraient des explorations supplémentaires. Parmi ces interrogations, une place particulière est accordée aux éléments suivants :

- identification précise des patients qui pourraient bénéficier d'une intervention coronaire précoce ;
- amélioration des conditions d'utilisation de l'hypothermie thérapeutique, passant par une extension de son évaluation et une appréciation des risques associés à son emploi ;
- mesure de l'impact de ces interventions sur le devenir à long terme.

**Table 1 : Syndrome post arrêt-cardiaque : physiopathologie, signes cliniques, traitements potentiels <sup>9</sup>**

Syndrome	Pathophysiologie	Manifestions cliniques	Traitements Possibles
<b>Dommages cérébraux post-arrêt cardiaque</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autorégulation cérébro-vasculaire inappropriée</li> <li>• œdème cérébral (limité)</li> <li>• Neuro-dégénérescence post-anoxique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coma</li> <li>• Convulsions</li> <li>• Myoclonies</li> <li>• Dysfonction cognitive</li> <li>• Etat végétatif persistant</li> <li>• Syndrome parkinsonien</li> <li>• Accident vasculaire cérébral</li> <li>• Accident vasculaire médullaire</li> <li>• Mort cérébrale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothermie thérapeutique</li> <li>• Optimisation hémodynamique précoce</li> <li>• Protection des voies aériennes et ventilation mécanique</li> <li>• Antiépileptique</li> <li>• Oxygénation contrôlée (SaO<sub>2</sub> 94%-96%)</li> <li>• Soins de soutien</li> </ul>
<b>Dysfonction myocardique post-arrêt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokinésie myocardique globale</li> <li>• Dysfonction systolique</li> <li>• Syndrome coronarien aigu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revascularisation immédiate de l'infarctus</li> <li>• Hypotension</li> <li>• Arythmies</li> <li>• Choc cardiovasculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimisation précoce de la revascularisation</li> <li>• Remplissage</li> <li>• Inotropes</li> <li>• IABP</li> <li>• LVAD</li> <li>• ECMO</li> </ul>
<b>Réponse systémique Ischémie/reperfusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome inflammatoire systémique</li> <li>• Vasorégulation inappropriée</li> <li>• Hypercoagulabilité</li> <li>• Insuffisance surrénale</li> <li>• Libération et utilisation de l'oxygène inappropriée</li> <li>• Résistance à l'infection inappropriée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoxie/ischémie tissulaire persistante</li> <li>• Hypotension</li> <li>• Choc cardiovasculaire</li> <li>• Hyperthermie</li> <li>• Hyperglycémie</li> <li>• Défaillance multiviscérale</li> <li>• Infection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimisation hémodynamique précoce</li> <li>• Remplissage vasculaire</li> <li>• Vasopresseurs</li> <li>• Hémofiltration</li> <li>• Contrôle de la température</li> <li>• Contrôle glycémique</li> <li>• Antibiothérapie documentée</li> </ul>
<b>Persistance de la cause immédiate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie cardiovasculaire (Infarctus du myocarde/Cardiomyopathie)</li> <li>• Maladie Pulmonaire (BPCO, asthme)</li> <li>• Maladie du système nerveux central (AVC)</li> <li>• Maladie thrombo-embolique (EP)</li> <li>• Toxicologique (overdose, intoxication)</li> <li>• Infection (sepsis, pneumonie)</li> <li>• Hypovolémie (hémorragie, déshydratation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spécifiques de l'étiologie mais compliquées par le syndrome post-arrêt concomitant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventions spécifiques à la cause et guidées par les conditions du patient suite au syndrome post-arrêt</li> </ul>

### **III. OBJECTIFS**

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'influence respective des différents paramètres caractérisant la phase post-arrêt cardiaque, et en particulier les interventions réalisées pendant cette phase, sur le pronostic des patients victimes d'ACR et admis vivants en service de réanimation. En effet, si les facteurs pré-hospitaliers prédictifs de la réussite de la réanimation initiale sont désormais bien identifiés, la phase post-arrêt cardiaque, intégrant les éléments constitutifs de la prise en charge thérapeutique, demeure quant à elle peu évaluée.

Au sein d'une cohorte de patients survivants d'ACR, nous avons étudié les facteurs pronostiques associés à une évolution favorable, en se focalisant plus particulièrement sur les principales interventions thérapeutiques réalisées lors de la prise en charge initiale.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'intérêt de la revascularisation coronaire immédiate. Il s'agissait d'étudier d'une part comment identifier les patients qui pourraient bénéficier de cette stratégie et d'autre part le rôle de la coronarographie immédiate et systématique sur le pronostic des patients victimes d'ACR ayant pu recevoir une réanimation initiale avec succès. Dans un second temps, nous avons évalué l'influence de l'hypothermie thérapeutique en fonction du rythme initial observé, et certaines complications ce traitement. Enfin, nous nous sommes intéressés au pronostic à long terme de ces patients, à la fois d'un point de vue descriptif mais également sous l'angle de l'influence des interventions précoces sur la survie des patients sortis vivants de leur séjour hospitalier.

## **IV. CONSTITUTION DE LA COHORTE**

### **A. Critères d'inclusion**

Cette cohorte inclut tous les patients âgés de plus de 18 ans, survivants d'un arrêt cardiaque extra-hospitalier (ACEH) non traumatique depuis Janvier 2000 et admis dans un service spécialisé dans leur prise en charge (service de réanimation médicale de l'hôpital Cochin, AP-HP, Paris).

Un patient est considéré comme survivant d'un arrêt cardiaque si la réanimation cardio-pulmonaire initiale a été efficace, objectivée par un retour à une circulation spontanée (RACS) pendant au moins 20 minutes consécutives, permettant le transport et l'admission dans ce centre<sup>9 44</sup>.

### **B. Description de la prise en charge générale de l'ACEH**

#### 1) Pré-hospitalière

Lorsqu'un patient est victime d'un ACEH, l'appel des services d'urgence par les témoins (15, 18 ou 112) déclenche simultanément l'envoi sur les lieux des premiers secours (pompiers, protection civile, etc ...) et d'une ambulance médicalisée, qu'il s'agisse d'une Ambulance de Réanimation des Pompiers (AR Pompiers) ou d'une ambulance de type Service Médical d'Urgence et de Réanimation (SMUR).

Dans l'attente de l'aide médicale, les premiers secours arrivés sur les lieux débutent ou poursuivent la réanimation cardio-pulmonaire, centrés sur le massage cardiaque externe (MCE) et l'application du défibrillateur automatique externe (DAE) permettant de délivrer, le cas échéant, un ou plusieurs choc(s) électrique(s) externe(s) (CEE) en cas de rythme initial choquable (essentiellement FV/TV). Cette prise en charge initiale est réalisée en région parisienne dans l'immense majorité des cas par des équipes de la Brigade des Sapeurs Pompiers de Paris (BSPP). Ces équipes sont formées régulièrement à la prise en charge des ACEH, avec maîtrise de la RCP de base, du MCE manuel et instrumental et de la DAE.

Dans la continuité des soins effectués par les équipes de premiers secours, les patients sont ensuite pris en charge par une équipe médicalisée du Service d'Aide

Médicale Urgente (SAMU) ou de la BSPP. Cette équipe poursuit les manœuvres engagées , tout en apportant une réanimation « spécialisée » comportant notamment l'accès aux voies aériennes et la mise en place d'un accès vasculaire permettant l'administration de médicaments (adrénaline, amiodarone), lorsque cela est nécessaire.

## 2) En service de réanimation

En cas de succès de cette réanimation pré-hospitalière, les patients de cette cohorte ont été pris en charge à l'hôpital Cochin, après concertation téléphonique tripartite (médecin régulateur du SAMU, cardiologue interventionnel et réanimateur). Outre les mesures générales de réanimation, les premières de la prise en charge de ces patients vont alors comprendre différentes interventions thérapeutiques destinées à traiter le syndrome post-arrêt cardiaque, et la mise en œuvre immédiate d'une stratégie diagnostique visant à identifier la cause de l'ACEH (et à la traiter le cas échéant).

La prise en charge thérapeutique du syndrome post-arrêt cardiaque comporte deux volets principaux : le traitement du choc initial et des défaillances associées d'une part, et les mesures de neuroprotection d'autre part. Ces deux aspects sont évidemment très intriqués, le traitement initial ayant pour intérêt essentiel de permettre d'amener la majorité des patients à une évaluation neurologique, dans des conditions de stabilité hémodynamique.

- *Traitement du choc post-arrêt cardiaque.* Sauf cas particulier, l'impossibilité d'évaluation neurologique précoce fiable justifie la mise en place de suppléance d'organes lors de la phase initiale. Concernant le niveau de pression artérielle qui doit être visé au cours de cette période la seule étude réalisée n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre des patients maintenus à une pression artérielle moyenne supérieure à 100 mmHg versus inférieure à 100 mmHg dans les deux premières heures après retour à une circulation spontanée efficace. Il n'y a pas de données supplémentaires dans la littérature permettant de déterminer des objectifs tensionnels à atteindre dans ce contexte très particulier. Lorsqu'il est contrôlé, le choc est habituellement réversible dans les 48 à 72 premières heures et ses modalités de prise en charge diffèrent peu d'un choc d'allure septique avec défaillance cardiaque associée. Les traitements les plus couramment employés sont les traitements médicamenteux habituels de l'insuffisance cardiaque aiguë.



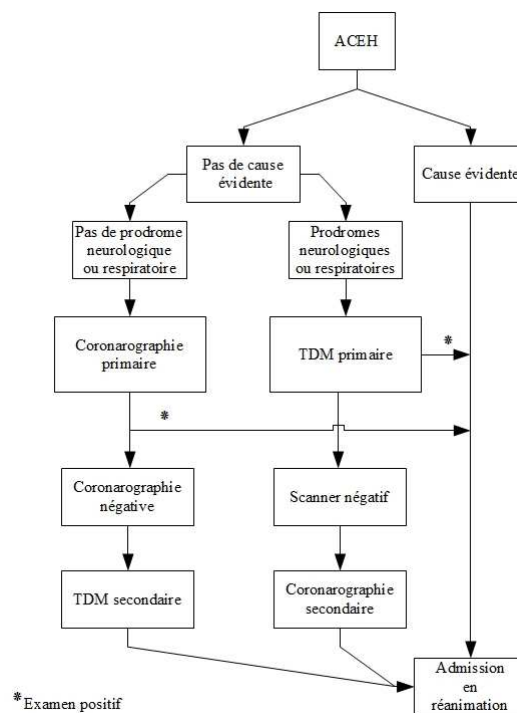
- *Mesures de neuroprotection.* L'existence d'une aggravation des lésions au cours de la phase de reperfusion qui succède à la reprise d'activité circulatoire a ouvert la voie visant à tester le bénéfice de traitements visant à limiter les conséquences du syndrome post-arrêt cardiaque, notamment sur le plan neurologique. Cependant, en dépit de nombreuses tentatives réalisées, aucun des traitements médicamenteux testés à la phase aiguë ou au décours de la réanimation n'a fait la preuve claire de sa capacité à diminuer les conséquences de l'ischémie cérébrale globale induite par l'arrêt cardio-respiratoire. A ce jour, seule la mise en œuvre rapide d'un refroidissement corporel total (hypothermie induite) a fait la preuve de son efficacité. Les experts de l'ILCOR recommandent désormais l'emploi systématique d'une hypothermie modérée (32 à 34°C) maintenue pendant 12 à 24 heures chez tout adulte comateux au décours d'une ressuscitation réalisée pour un arrêt cardio-respiratoire extra-hospitalier consécutif à une fibrillation ventriculaire<sup>9</sup>. Concernant la population des patients pris en charge avec un rythme initial non choquable, les données d'efficacité sont moins probantes. Chez ces patients, la démonstration n'est pas faite mais le rapport risque-bénéfice apparaît suffisamment favorable pour que les experts recommandent d'en discuter l'indication au cas par cas. Concernant la technique de refroidissement, il existe de nombreuses méthodes de refroidissement qui peuvent être combinées entre elles, et pouvant être associées à l'usage de traitements médicamenteux antipyrétiques, en particulier lorsque la température-cible est difficile à atteindre<sup>45</sup>.
- *Mesures générales.* L'obtention et le maintien d'une homéostasie parfaite, en particulier sur le plan métabolique, représentent un objectif majeur de la réanimation post-arrêt cardiaque. A cette fin, différentes interventions sont recommandées par les experts, qui touchent aux domaines des suppléances d'organes défaillants (contrôle de l'hématose, correction des anomalies métaboliques, maîtrise de la glycémie, etc...).

### 3) Stratégie diagnostique précoce

Les patients inclus dans la cohorte ont tous bénéficié d'une même stratégie de recherche diagnostique précoce, réalisée dans les 24 premières heures de prise en charge, après accueil par un médecin réanimateur et évaluation de la faisabilité immédiate des examens complémentaires. Les différents examens employés dans cette stratégie peuvent être effectués isolément ou être combinés, en fonction d'un algorithme décisionnel (Figure 1). Cet algorithme prévoit une exploration coronarographique

première et systématique chez toutes les victimes, quels que soient le rythme cardiaque initial et l'aspect de l'électrocardiogramme, dès lors que l'anamnèse n'apporte pas d'information en faveur d'une autre cause évidente (noyade, pendaison, traumatisme...) et/ou n'oriente pas vers une cause extracardiaque (prodromes neurologiques ou respiratoires). Le patient est ainsi adressé en premier en salle de coronarographie en cas d'origine cardiaque présumée. Une angiographie coronaire et du ventricule gauche sont effectuées, complétées d'une angioplastie coronaire en cas d'occlusion ou de lésion vasculaire instable considérée responsable de l'arrêt cardiaque. En cas de cause extracardiaque présumée, et en l'absence d'étiologie évidente pré-hospitalière, une tomodensitométrie précoce est réalisée en premier (scanner cérébral sans injection et/ou angioscanner thoracique). Selon l'évaluation de l'équipe médicale et après concertation pluridisciplinaire, une tomodensitométrie peut être éventuellement réalisée en cas de coronarographie primaire considérée négative (c'est-à-dire sans lésion coronaire jugée responsable de l'arrêt cardiaque) et une coronarographie peut être éventuellement réalisée en cas de tomodensitométrie primaire ne retrouvant pas d'étiologie évidente. Le reste du bilan étiologique est effectué à l'admission en réanimation et comprend les investigations habituelles selon le tableau clinique présenté et l'anamnèse de l'ACEH, notamment en matière de recherche de trouble métabolique et de cause toxique non élucidée initialement.

**Figure 1 : Algorithme diagnostique**



## C. Base et traitement des données

### 1) Collecte des données

Sauf exception, toutes les données qui ont été analysées dans les travaux présentés proviennent de la cohorte constituée au sein du service de réanimation médicale de l'hôpital Cochin (Paris, AP-HP). Elle inclut l'ensemble des patients adultes admis consécutivement dans ce service dans les suites immédiates d'un ACEH, depuis janvier 2000.

Les données ont été recueillies de manière rétrospective sur dossiers archivés pour la période 2006-2007, puis de manière prospective sur dossiers informatisés depuis 2007. Le recueil des données a fait l'objet d'un double contrôle de qualité. Les données ont été initialement recueillies par des assistants de recherche clinique (ARC) dédiés à cette recherche, puis ont bénéficié systématiquement d'une relecture par le personnel médical de recherche de l'unité. Chaque donnée litigieuse a fait l'objet d'une nouvelle vérification par rapport au dossier source.

La collection des données a été réalisée selon les règles établies pour les études centrées sur l'arrêt cardiaque, dites « règles Utstein » (Figure 2) <sup>44</sup>. Chaque dossier comporte ainsi plusieurs volets :

- caractéristiques démographiques du patient ;
- données issues du rapport de prise en charge pré-hospitalière (rapport pompiers et/ou SAMU) ;
- données issues du dossier médical et de surveillance d'hospitalisation en réanimation ;
- données satellites (laboratoire de coronarographie et autres examens complémentaires si existants) ;
- données concernant le statut vital à la fin de l'hospitalisation, statut neurologique apprécié par le score Cerebral Performance Category (CPC) (Table 2).

**Table 2 : Score Cerebral Performance Category (CPC).**

Evolution favorable	1	Conscient, alerte, capable de travailler et de mener une vie normale; déficits neurologiques ou psychiques minimes.
	2	Conscient, possibilité de travailler à temps partiel dans un environnement protégé; autonomie pour les activités quotidiennes.
Evolution défavorable	3	Conscient, dépendance pour les activités quotidiennes en raison du (des) déficits neurologique(s).
	4	Comateux, impossibilité de communication avec l'environnement.
	5	Mort cérébrale ou décès.

**Figure 2 : Règles de collection de données de l'arrêt cardiaque (« Utstein templates »)<sup>44</sup>**

### 2) Données manquantes

Les données manquantes n'excédaient pas 15% pour chacune des variables analysées. Pour les variables considérées comme importantes (variables d'intérêt ainsi que les variables connues comme associées au pronostic telles que l'âge, le sexe, les intervalles de temps ou le rythme initial), une double relecture des dossiers a été réalisée afin d'obtenir la quasi-exhaustivité d'information. Une attention particulière a été accordée à l'ensemble des données de coronarographie et des données électrocardiographiques (ECG) post-RACS. Pour les données relatives à l'hypothermie thérapeutique, l'intervention, les durées ainsi que les températures de surveillance ont été systématiquement collectées. Enfin, une nouvelle vérification a été également réalisée pour les données concernant les données relatives au devenir (score CPC de fin d'hospitalisation, statut vital, ainsi que l'étiologie finale retenue de l'arrêt cardiaque).

### 3) Analyses statistiques

L'ensemble des variables catégorielles sont décrites sous la forme de proportions et comparées à l'aide des tests de Pearson ou de Fisher exact si nécessaire.

Les variables continues respectant une distribution gaussienne sont décrites avec leur moyenne et leurs déviations standard (SD) et comparées à l'aide du test de Student.

Les variables continues non paramétriques sont soit transformées en variables ordinales selon leur médiane et/ou interquartile, soit décrites selon leur médiane (25<sup>ème</sup>-

75<sup>ème</sup> quartile). Elles sont donc comparées respectivement à l'aide du test de Pearson ou le test non paramétrique de Wilcoxon.

Dans un second temps une analyse uni puis multivariée utilisant les différents type de régression (linéaire, logistique et Cox) seront réalisées. L'ensemble de ces méthodes sera détaillé au fur et à mesure pour chacun des travaux présentés.

L'ensemble des calculs est réalisé à l'aide du logiciel STATA/SE 11.0 (College Station, Texas, US)

## V. REVASCULARISATION CORONAIRE IMMEDIATE

### A. Position du problème

Les moyens thérapeutiques susceptibles de limiter le phénomène d'ischémie-reperfusion myocardique global observé dans la situation du syndrome post-arrêt cardiaque sont à ce jour très limités. Des travaux de recherche expérimentale et clinique sont actuellement en cours, visant à évaluer l'impact de certains traitements pharmacologiques ou de procédés épuratifs. En revanche, lorsqu'il existe une cause coronaire aiguë, la reperfusion coronaire immédiate, dont les effets bénéfiques sont largement démontrés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, représente une option thérapeutique théoriquement intéressante qui justifie le principe de l'exploration coronarographique. Son recours systématique se heurte cependant à de très nombreux obstacles, notamment logistique. En effet, le triage pré-hospitalier de ces victimes vers des centres spécialisés, dotés d'un plateau technique interventionnel adéquat peut se révéler difficile. Idéalement, il faudrait d'une part pouvoir prioriser le transfert vers ces centres spécialisés des patients présentant une forte probabilité d'ACEH de cause cardiaque, et d'autre part, disposer des moyens nécessaires pour détecter parmi ces victimes d'ACEH de cause cardiaque celles qui sont associées à une forte probabilité de cause coronaire. Enfin, lorsqu'une cause coronaire est établie, l'influence d'une revascularisation précoce sur la survie demeure débattue dans ce contexte.

Lorsqu'il n'existe pas de cause extra-cardiaque évidente et que l'arrêt cardiaque est survenu brutalement, le syndrome coronarien aigu serait la cause la plus fréquente de mort subite extrahospitalière. Ainsi une plaque coronarienne instable (rupture de plaque ou thrombose coronaire) est présente dans 57% des autopsies d'arrêt cardiaque extra-hospitalier <sup>46</sup>. Si la fréquence de l'étiologie coronaire est élevée, les moyens de la reconnaître sont peu nombreux et la stratégie pour les identifier complexe. Un travail préliminaire utilisant des données précliniques combinées de deux bases de données différentes aura pour objectif d'établir un modèle simple de prédiction pré-hospitalier à partir de données précliniques identifiables par tous y compris le témoin de l'ACR. Un second travail aura pour objectif de déterminer si les éléments para-cliniques tels que la troponine associée ou non à l'aspect ECG-post RACS peuvent aider à sélectionner les patients candidats à une coronarographie immédiate.

Même si la prévalence des causes coronaires dans la genèse de la mort subite apparaît suffisamment importante pour justifier d'une exploration coronarographique,

l'intérêt d'une revascularisation réalisée en post-arrêt cardiaque immédiat est en revanche régulièrement remise en cause. Les détracteurs d'une attitude invasive fondent habituellement leur réflexion sur l'incertitude du pronostic neurologique, qui serait pas ou peu influencé par la gestion de la cause coronaire. Ce point de vue est renforcé par l'absence d'étude randomisée et contrôlée, qui soit de nature à répondre à la question. Les études cliniques disponibles pour alimenter le débat sont pour l'essentiel des études rétrospectives, portant sur des cohortes de taille souvent réduite et ne comportant pas systématiquement de groupe contrôle. Dans l'étude princeps de Spaulding et coll<sup>47</sup>, le succès de la revascularisation immédiate par voie percutanée constituait un facteur prédictif indépendant de survie (OR=5.2 95%IC [1.1-24.5]). Par la suite plusieurs études ont été réalisées sur des sous groupes sélectionnés, s'apparentant le plus souvent à des infarctus du myocarde compliqués d'arrêt cardiaque pré-hospitalier. Dans l'étude de Garot et coll<sup>48</sup>, le taux de survie à 6 mois observé chez 186 infarctus compliqués de mort subite ayant fait l'objet d'une angioplastie immédiate est remarquablement bon, dépassant les 50%. Dans des conditions proches de sélection, d'autres études ont confirmé le relatif bon pronostic des patients victimes d'IDM compliqué d'ACR.<sup>49 50</sup> Si ces études confirment l'intérêt potentiel d'une revascularisation par voie percutanée, les indications de l'examen restent incertaines.

Actuellement, les recommandations internationales préconisent la réalisation d'une coronarographie immédiate lorsque l'ECG post-RACS présente un sus décalage ST. Cependant, l'étiologie coronaire étant la plus fréquente dans la survenue d'un ACR, les indications sont étendues en cas de suspicion de cause cardiaque.<sup>42</sup> Toutefois, les données précliniques et cliniques sur le terrain lors d'une réanimation d'ACR sont souvent manquantes ou incertaines. D'autre part les valeurs prédictives des aspects de l'ECG post-RACS (en particuliers les autres aspects que le sus-décalage ST) sont peu déterminantes. La controverse actuelle réside notamment sur le rôle pronostique d'une coronarographie immédiate et sur l'intérêt d'élargir les indications, c'est à dire à une population non sélectionnée de patients réanimés d'ACR. Ainsi, l'étude d'une cohorte de patients entre 2001 et 2006 a inclus l'ensemble des patients réanimés d'un ACEH et ayant bénéficiée d'une intervention coronaire percutanée<sup>51</sup>. Cette étude a mis en relief un taux de survie hospitalière substantielle de 48.6% sans montrer de rôle pronostique concernant la revascularisation coronaire précoce. Cependant, l'effectif de cette étude est restreint à 72 patients et certains cofacteurs pronostics n'ont pas été explorés.

Au total, trois questions demeurent incomplètement résolues :

- Chez les victimes d'ACEH, peut-on prédire l'existence d'une cause cardiaque ?
- Chez ces victimes, comment repérer l'existence d'une cause coronaire ?

- Lorsqu'une cause coronaire est avérée, une revascularisation coronaire percutanée réalisée immédiatement en phase de post-arrêt cardiaque influence-t-elle le pronostic ultérieur ?

## **B. Reconnaissance précoce d'une étiologie cardiaque ou non cardiaque (Annexe 2)**

### 1) Objectif

L'objectif de ce travail était d'établir un modèle simple et rapide de prédiction d'étiologie cardiaque ou non cardiaque en utilisant des données facilement accessibles et identifiables par le simple témoin.

### 2) Constitution de la cohorte

La population de patients provenait de la combinaison de deux bases de données : l'une pré-hospitalière issue d'un essai randomisé « Dispatcher-Assisted Resuscitation Trial (DART) »<sup>52</sup>, la seconde étant constituée par la cohorte hospitalière de survivants de l'hôpital Cochin<sup>53</sup>.

Les patients inclus dans DART étaient des victimes d'ACEH signalés par appels téléphoniques aux systèmes de secours (911 ou 999), lésa l'exclusion des étiologies traumatiques ou asphyxiantes, des patients mineurs ou de ceux qui bénéficiaient déjà d'une prise en charge au moment de l'appel. Les patients ont été ainsi inclus à Londres (Royaume Unis), dans les comtés de King et de Thurston (état de Washington, USA). La cohorte parisienne inclut tous les patients victimes d'arrêts cardiaques non traumatiques admis vivants en service de réanimation à l'hôpital Cochin entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2000 et le 30 Juin 2009. Dans les deux cohortes, les données ont été collectées selon les recommandations d'Utstein. Nous avons évalué les facteurs prédictifs tels que l'âge, le sexe et le lieu de l'arrêt cardiaque (public ou privé). Nous avons choisi ces variables car elles peuvent être recueillies rapidement et aisément par n'importe quel témoin. L'étiologie finale de l'arrêt cardiaque a été déterminée par les rapports pré-hospitaliers, hospitaliers et les résultats éventuels d'autopsie. L'étiologie était présumée cardiaque si aucune cause extra-cardiaque n'était retrouvée lors de la revue de dossier.



### 3) Méthode

Nous avons étudié les associations entre nos variables d'intérêt (âge, sexe et lieu de l'ACR) et l'étiologie cardiaque ou extra-cardiaque. Les analyses ont initialement été conduites séparément, puis combinées en raison de la similitude des résultats sur les deux cohortes. Nous avons généré une régression logistique évaluant la probabilité d'une étiologie non cardiaque en fonction de plusieurs catégories représentant les différentes situations possibles ainsi qu'une courbe ROC reportant les rapports de vraisemblance par catégorie.

### 4) Résultats

L'étude combinait la cohorte DART (n=1941) et la cohorte hospitalière de Cochin (n=1145). Au total, 965/3086 patients présentaient une étiologie non cardiaque. L'ACR survenant chez la jeune femme (moins de 60 ans) à domicile avait une probabilité plus importante d'être d'origine non cardiaque, comparé aux hommes de plus de 50 ans victimes d'ACR sur la voie publique (Table 3).

**Table 3 : Comparaison entre causes cardiaques et extra-cardiaques**

		DART N=1941		Cohorte Parisienne N=1145		Total N=3086	
		Cause extra-Cardiaque	Cause Cardiaque	Cause extra-Cardiaque	Cause Cardiaque	Cause extra-Cardiaque	Cause Cardiaque
		N=532(27)	N=1409 (73)	N=433(38)	N=712(62)	N=965(31)	N=2121(69)
<b>Age, médiane (Q1-Q3)</b>		58 (45-70)	66 (55-78)	57 (45-72)	59 (51-71)	58 (45-71)	65 (54-76)
<b>Age, N (%)</b>	<40 ans	100 (19)	74 (5)	69 (16)	62 (9)	169 (17)	136(6)
	40-50 ans	93(17)	147(10)	82 (19)	99(14)	175(18)	246(12)
	50-60 ans	105(20)	277(20)	100(23)	207(29)	205(21)	484(23)
	60-70 ans	94(18)	333(24)	69 (16)	147(20)	163(17)	480(23)
	70-80 ans	81(15)	313(22)	69 (16)	141(20)	150(16)	454(21)
	>80 ans	59(11)	265(19)	45(10)	56(8)	103(11)	321(15)
<b>Sexe, N (%)</b>	Hommes	280 (53)	992(70)	273(63)	564(79)	553(57)	1556(73)
	âge pour les hommes, médiane (Q1-Q3)	56 (44-70)	65 (55-76)	56 (44-68)	59 (51-70)	56 (44-69)	63 (53-74)
	Femmes	252 (47)	417 (30)	160(37)	148(21)	412(43)	565(27)
	âge pour les femmes, médiane (Q1-Q3)	58 (46-74)	72 (59-81)	60 (49-75)	65 (51-76)	60 (48-75)	69 (56-80)
<b>Lieu de l'arrêt, N (%)</b>	lieu publique	23(4)	157 (11)	97(22)	278(39)	120(12)	435 (21)
	domicile	508(96)	1249 (73)	336(78)	432 (61)	844(88)	1681(79)

L'aire sous la courbe ROC est égal à 0.66 et est similaire pour chacune des cohortes, associée à des ratios de vraisemblance positive entre 1 et 3 et négative entre 1 et 0.4 (Table 4 et Figure 3).

**Figure 3 : Courbe ROC du modèle de prédiction d'une étiologie non cardiaque**

**Table 4 : Association entre les circonstances de l'ACEH et l'étiologie non cardiaque de l'ACR**

	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>	<b>LR+</b>	<b>LR-</b>
<b>Homme&gt;50ans &amp; lieu publique</b>	100%	0%	1.0	
<b>Homme&gt;50ans &amp; domicile</b>	94.3%	14.0%	1.10	0.41
<b>Femme&gt;60ans &amp; lieu publique</b>	65.0%	59.9%	1.62	0.58
<b>Homme≤50ans &amp; lieu publique</b>	63.8%	61.3%	1.65	0.59
<b>Femme &gt;60ans &amp; domicile</b>	60.0%	65.1%	1.72	0.61
<b>Femme ≤60ans &amp; lieu publique</b>	40.9%	82.0%	2.28	0.72
<b>Homme≤50ans &amp; domicile</b>	39.2%	83.4%	2.36	0.73
<b>Femme ≤60ans &amp; domicile</b>	20.6%	93.1%	2.97	0.85

**C. Apport du dosage de la troponine à l'admission en réanimation  
(Annexe 3)**

1) Objectif

L'objectif de ce travail était de tester, chez des victimes d'ACEH, l'intérêt du dosage plasmatique de la troponine à l'admission à l'hôpital pour prédire l'existence d'une cause coronaire.

## 2) Méthode

Les patients ont été inclus entre Janvier 2003 et Décembre 2008. L'étude a porté sur les patients admis vivants en réanimation après avoir été réanimé d'un ACEH. Il s'agissait de patients âgés de plus de 18 ans, victimes d'ACEH non traumatique et n'ayant pas de cause extra-cardiaque évidente. Ces patients ont été systématiquement adressés à l'arrivée en salle de coronarographie et ont bénéficié, le cas échéant, d'une angioplastie immédiate. L'ensemble de ces patients a par ailleurs bénéficié de la prise en charge habituelle en réanimation, et notamment d'une hypothermie thérapeutique lorsque celle-ci était indiquée.

Les données collectées regroupaient à la fois les informations liées à la prise en charge pré-hospitalière et en réanimation, mais aussi l'ensemble des données de la coronarographie réalisée à l'admission. L'aspect ECG post-RACS ainsi que le dosage de la troponine cardiaque I ont été tout particulièrement recensés.

Des comparaisons ont été effectuées entre les concernant les caractéristiques des patients qui avaient une lésion coronaire responsable de l'ACR et ceux qui n'en avaient pas. Parallèlement une courbe ROC reliant la détection d'une lésion coronaire et le taux de troponine cardiaque I a permis d'établir la valeur seuil fixant le taux optimum, combinant à la fois les meilleures sensibilité et spécificité. Puis nous avons recherché les taux maximisant soit l'une soit l'autre et ceux maximisant les valeurs prédictives. Ces valeurs prédictives ont ensuite été réévaluées en intégrant l'aspect ECG (i.e., élévation du segment ST ou non).

Dans un premier temps, nous avons construit un modèle de régression logistique intégrant la valeur seuil de meilleure sensibilité et spécificité parmi les autres facteurs potentiels de confusion, puis nous avons réalisé une procédure descendante pas à pas afin d'obtenir le modèle le plus réduit sans que le test de vraisemblance comparant ce modèle au modèle initial ne soit significatif ( $p > 0.10$ ). Nous avons ensuite retiré tour à tour la variable dichotomisée troponine et le sus-décalage ST. Ces deux modèles nichés ont été comparés au modèle initial et trois courbes ROC ont été construites à partir de

ces différents modèles et comparées entre elles (test utilisant la méthode Delong). Enfin nous avons réalisé des analyses de sensibilité utilisant les autres valeurs seuils de la troponine cardiaque I et en permutant ces valeurs dans le modèle final.

### 3) Résultats

Entre 2003 et 2008, 435 patients ont été admis en réanimation médicale à l'hôpital Cochin après avoir été réanimés d'un ACEH. Parmi eux, seuls 422 avaient eu à leur admission à la fois une troponine cardiaque I et un ECG post-RACS. Si une lésion significative (c'est à dire obstruction coronaire supérieure à 70%) est retrouvée chez 293/422 (70%) des patients, une lésion récente et considérée comme responsable de l'ACR dans 193/422 (46%) des cas (Figure 4).

#### **Figure 4 : Répartition des patients et des lésions coronaires**

Dans cette cohorte, seulement 33/422 (8%) des patients avaient une troponine Ic normale ( $<0.15\text{ng.L}^{-1}$ ). La médiane des valeurs était significativement supérieure dans le groupe présentant une occlusion coronaire récente (9.8 [2.09-38.2] vs 1.85 [0.4-7.62]  $\text{ng.mL}^{-1}$ ,  $p < 10^{-5}$ ) (Figure 5).

#### **Figure 5: Répartition du taux de troponine en fonction de la présence ou non d'une lésion coronaire responsable de l'AC**

Le seuil optimal de troponine (meilleure sensibilité et spécificité) était obtenu pour une valeur de  $4.66\text{ ng.ml}^{-1}$ . Une sensibilité à 95% était atteinte pour une valeur de  $0.38\text{ ng.ml}^{-1}$  tandis qu'une valeur de  $31.38\text{ ng.ml}^{-1}$  permettait d'obtenir une spécificité de 95%. Parallèlement, la présence d'un sus décalage ST sur l'ECG post-RACS avait une sensibilité de 53.9% tandis que la spécificité dans la détection d'une lésion coronaire était de 90%. La combinaison des deux paramètres permettait d'obtenir des valeurs prédictives positive et négative de 86% et 65% respectivement.

Les facteurs indépendants et significatifs associés à une élévation de la troponine (supérieure à  $4.66\text{ ng.ml}^{-1}$ ) étaient un rythme initial choquable, la présence d'une lésion coronaire et une dose d'adrénaline supérieure à 2 mg lors de la réanimation initiale. De plus, dans le groupe des patients chez qui un rythme initial choquable a été observé, la

moyenne du nombre de chocs électriques externes administrés était associée aussi à une élévation de la troponine (Table 5).

**Table 5 : Facteurs prédictifs de l'augmentation du taux de troponine**

	OR	[IC 95% ]	p
Occlusion coronaire récente	4.05	[1.99-8.25]	<0.001
Sexe Masculin	0.83	[0.34-2.05]	0.69
Age > 59 ans	0.43	[0.22-0.83]	0.01
No flow < 4 min	1.28	[0.67-2.45]	0.46
Low flow < 15 min	0.59	[0.28-1.23]	0.16
Fraction d'éjection (par catégorie)	1.32	[0.86-2.03]	0.21
Adrénaline < 2 mg	0.46	[0.22-0.98]	0.04
Rythme initial choquable	4.96	[2.31-10.65]	<0.001
Tabac	0.69	[0.35-1.34]	0.27
Creatinine > 114 mcg/l	1.78	[0.85-3.71]	0.13
Lactate (par catégorie)	1.07	[0.77-1.48]	0.70
Sus décalage ST	1.59	[0.75-3.38]	0.23

Parmi les facteurs associés à la découverte d'une lésion coronaire récente, le sus décalage de ST (OR ajusté = 10.19 ; 95%CI (5.39-19.26)) et une valeur de la troponine Ic supérieure à 4.66 ng.ml<sup>-1</sup> (OR ajusté=3.58 ; 95%CI (2.03-6.32)) étaient prédictifs de l'existence d'une lésion coronaire responsable de l'ACR (Table 6).

**Table 6: Facteurs prédictifs indépendant de la présence d'une lésion coronaire responsable**

	OR	[95% Interval Conf.]	p
Adrénaline < 2 mg	2.11	[1.20-3.73]	0.01
Rythme initial choquable	1.68	[0.91-3.12]	0.10
Tabac	1.98	[1.15-3.40]	0.01
cTnI > 4.66 ng.mL <sup>-1</sup>	3.58	[2.03-6.32]	<0.001
Sus décalage ST	10.19	[5.39-19.26]	<0.001

Toutefois, sans les deux paramètres d'intérêt (troponine et aspect ECG), ce modèle montre une capacité de prédiction médiocre (AUC=0.63). L'ajout de la présence du sus-décalage de ST permet d'améliorer considérablement l'aire sous la courbe (AUC=0.81, p de comparaison <0.001). Enfin, le modèle final paraît meilleur même si la différence reste limitée (AUC=0.83, p de comparaison =0.06) (Figure 6). Plusieurs autres modèles ont été testés utilisant différentes valeurs seuil de la troponine maximisant à chaque fois les valeurs prédictives, la sensibilité et la spécificité du paramètre. Les résultats obtenus demeurent inchangés.

## **Figure 6 : Différent modèles multivariés prédictifs d'une lésion coronaire responsable**

### **D. Intérêt pronostique de la revascularisation précoce : étude PROCAT (Parisian Registry of Out-of-hospital Cardiac Arrest) (Annexe 4)**

#### 1) Objectifs

L'objectif principal de l'étude PROCAT était d'évaluer le rôle pronostique de la revascularisation coronaire immédiate en post-arrêt cardiaque. Son objectif secondaire était de déterminer la valeur prédictive et l'influence de l'aspect de l'ECG post-RACS.

#### 2) Méthodes

##### a. Constitution de la cohorte

Les patients ont été inclus entre Janvier 2003 et Décembre 2008. L'étude a porté sur les patients admis vivants en réanimation après avoir été réanimé d'un ACEH. Il s'agissait de patients âgés de plus de 18 ans, victimes d'ACEH non traumatique et n'ayant pas de cause extra-cardiaque évidente. Ces patients ont été systématiquement adressés à l'arrivée en salle de coronarographie et ont bénéficié, le cas échéant, d'une angioplastie immédiate. L'ensemble de ces patients a par ailleurs bénéficié de la prise en charge habituelle en réanimation, et notamment d'une hypothermie thérapeutique lorsque celle-ci était indiquée.

Les données collectées regroupent à la fois les informations liées à la prise en charge pré-hospitalière et en réanimation mais aussi l'ensemble des données de la coronarographie réalisée à l'admission.

##### b. Analyse statistique :

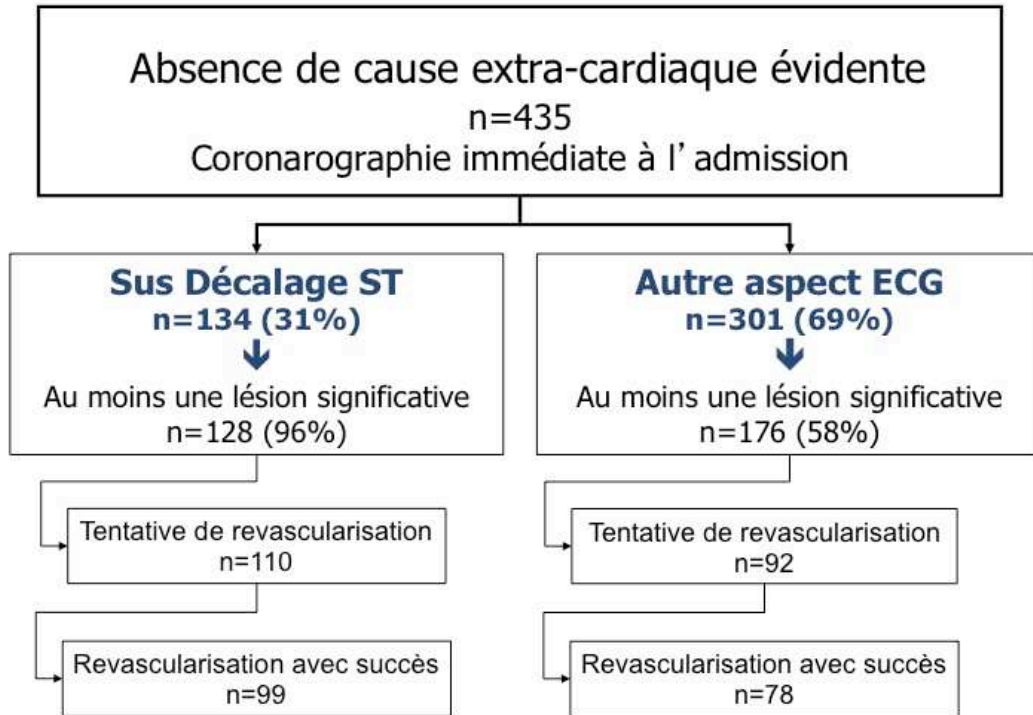
Le critère principal de jugement pour cette étude était la survie hospitalière. L'ensemble des facteurs pré-hospitaliers et hospitaliers a été analysé. L'association entre

le succès d'une angioplastie et la survie a été explorée à l'aide d'un modèle de régression logistique incluant les facteurs potentiels de confusion. Ainsi, les paramètres associés à la survie en analyse univariée ( $p < 0.20$ ) ont été secondairement inclus dans un modèle multivarié. De plus, l'aspect ECG post-RACS ont été intégrés *de facto* dans le modèle afin d'établir l'influence de ce facteur particulier dans le modèle pronostique. Une procédure descendante « pas à pas » a été réalisée afin d'isoler les facteurs prédictifs indépendants ( $p < 0.05$ ).

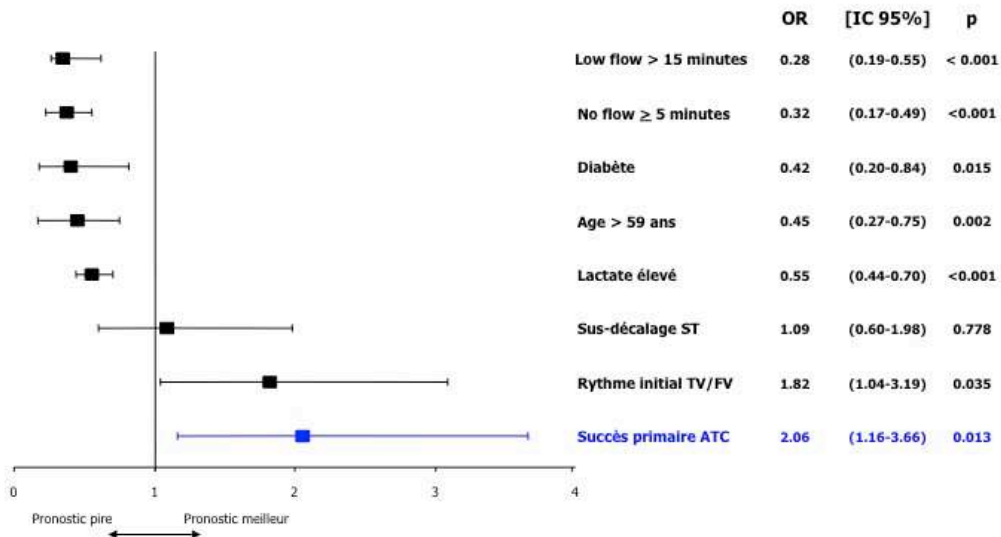
### 3) Résultats :

Pendant la période d'étude, 714 patients ont été admis vivants en service de réanimation, après avoir été réanimés avec succès d'un ACEH. Parmi eux, 435 ne présentaient pas de cause extra-cardiaque évidente et ont bénéficié d'une coronarographie immédiate à l'admission. Un tiers seulement des patients présentait un sus-décalage de ST sur l'ECG post-RACS, tandis que les autres patients présentaient un autre aspect (Figure 7). Après ajustement sur les différents facteurs prédictifs potentiels, la réalisation d'une angioplastie avec succès était associée significativement et indépendamment avec une amélioration de la survie à la sortie de réanimation (OR ajusté=2.06, IC 95% (1.16-2.66)), et ceci quelque soit l'aspect ECG (OR ajusté=0.90, IC 95% (0.60-1.98)) (Figure 8).

#### **Figure 7: Résultats coronarographiques en fonction de la présentation ECG**



**Figure 8: Facteurs prédictifs de survie à la sortie de réanimation**





## E. Discussion

Lorsqu'il n'existe pas de cause extra-cardiaque évidente et que l'arrêt cardiaque est survenu brutalement, le syndrome coronarien aigu serait la cause la plus fréquente de mort subite extrahospitalière. Ainsi, une plaque coronarienne instable (rupture de plaque ou thrombose coronaire) est présente dans 57% des autopsies d'arrêt cardiaque extra-hospitalier<sup>46</sup>. Ce chiffre est confirmé par les rares études cliniques dont la méthodologie comportait la réalisation systématique d'une coronarographie immédiate après reprise d'activité circulatoire spontanée. Dans l'étude princeps publiée par Spaulding et coll. en 1997, la réalisation systématique d'une coronarographie, dès l'arrivée à l'hôpital, chez tous les survivants d'un arrêt cardiaque extra-hospitalier (n=85) a permis de retrouver une occlusion coronaire récente dans 49% des cas<sup>47</sup>. Ces données ont été réaffirmées par notre étude sur un collectif beaucoup plus large de 435 patients explorés par coronarographie immédiate après avoir été réanimés d'une mort subite extra-hospitalière sans cause extra-cardiaque évidente<sup>54</sup>. Dans cette étude, la proportion de patients qui ont fait l'objet d'une tentative d'angioplastie coronaire en phase aiguë a été de 46,5%. Ainsi, il apparaît réaliste de considérer qu'environ la moitié des patients réanimés d'une mort subite extra-hospitalière, sans cause extra-cardiaque évidente, sont porteurs d'une occlusion coronaire aiguë susceptible de se prêter à un traitement immédiat par voie endovasculaire.

A lui seul, ce chiffre justifie pour certains experts la pratique systématique d'une exploration coronarographique. En revanche, cette proportion apparaît trop faible pour d'autres, qui préféreraient réserver la réalisation d'une coronarographie immédiate à un groupe de patients plus sélectionnés, et pour lesquels la probabilité de mettre en évidence une lésion récente sera plus élevée. Les critères potentiels de sélection sont cependant très peu nombreux, et se réduisent dans la pratique à l'analyse de deux paramètres : prodromes cliniques et aspect électrocardiographique.

L'anamnèse est souvent riche d'informations utiles, mais ces données sont malheureusement parfois indisponibles sur le terrain, ce qui limite leur contribution à la prise de décisions. Dans l'étude initiale de Spaulding et coll, la co-existence de symptômes cliniques évocateurs (douleur thoracique) et d'un sus-décalage du segment ST sur l'ECG post-récupération augmentait très significativement la proportion de patients porteurs d'une lésion coronaire récente, qui atteignait alors 87%. L'existence d'un seul de ces 2 paramètres (douleur thoracique ou sus-décalage de ST) améliorerait également la capacité de prédiction puisque 63% des patients dans cette situation étaient porteurs d'une lésion récente. En revanche, la valeur prédictive négative de ces

variables était modeste puisque 26% des patients avec une lésion coronaire traitée en phase aiguë ne présentait ni prodromes, ni sus-décalage de ST. Ces données ont conduit les experts de l'ILCOR à « recommander la pratique systématique d'une coronarographie immédiate en post-arrêt cardiaque lorsqu'il existe un aspect électrique d'infarctus du myocarde comportant un sus-décalage de ST, et à discuter sa réalisation dans toutes les situations où une cause ischémique est suspectée »<sup>42</sup>. Au cours de la dernière décennie, l'application de ces recommandations par les équipes disposant des moyens logistiques nécessaires a globalement permis de confirmer la valeur diagnostique du sus-décalage de ST sur l'électrocardiogramme post-arrêt cardiaque en terme de capacité à prédire l'existence d'une lésion coronaire aiguë accessible à un geste thérapeutique percutané <sup>48</sup> <sup>49</sup> <sup>51</sup>. Dans ces différentes études, la présence d'un sus-décalage systématisé de ST sur l'ECG post-récupération possède une excellente valeur diagnostique, similaire à celle observée au cours des autres syndromes coronaires aigus (figure 9). Ainsi, dans l'étude PROCAT, la présence d'un sus-décalage de ST sur l'ECG post-récupération possède une excellente valeur prédictive positive (76%) concernant l'existence d'une lésion récente accessible à un geste de revascularisation percutanée. En revanche, peu de données sont disponibles concernant la valeur prédictive négative d'une absence de sus-décalage de ST, notamment parce que la stratégie diagnostique employée a le plus souvent exclu la réalisation d'une coronarographie immédiate dans cette situation. Seules trois études récemment publiées permettent d'alimenter le débat <sup>51</sup> <sup>54</sup> <sup>55</sup>. Dans l'étude d'Anyfantakis et coll., l'absence de sus-décalage de ST semble posséder une bonne valeur prédictive négative. Cependant, le collectif analysé était très restreint (72 patients au total) et cette analyse s'appuyait essentiellement sur l'interprétation du tracé ECG réalisé à l'admission en salle de cathétérisme (ce qui diffère de la pratique courante pour le triage préhospitalier). Dans une autre étude publiée par Sideris et coll, la valeur prédictive négative de l'ECG était excellente (92%), pourtant l'effectif étudié restait modeste et surtout la méthode d'analyse critiquable. En effet, les ECG étaient lus *a posteriori* par deux cardiologues, rendant l'interprétation des résultats réservée pour les généraliser en pratique clinique courante. Enfin, dans notre étude, qui porte sur une cohorte de 435 patients, tous explorés en phase aiguë quel que soit l'aspect ECG préhospitalier, la valeur prédictive négative du sus-décalage de ST était seulement de 42%. Ce chiffre apparaît bien entendu trop faible pour permettre une stratégie de triage car il expose de nombreux patients sans sus-décalage de ST à une attitude conservatrice, alors qu'ils sont porteurs d'une lésion coronaire récente et accessible à un traitement immédiat. La principale raison de cette imprécision diagnostique de l'électrocardiogramme post-récupération touche probablement à la qualité des tracés obtenus au cours de cette période et aux modifications non spécifiquement ischémiques des anomalies observées en raison des troubles métaboliques majeurs, particulièrement fréquents au décours

immédiat de la période post-arrêt cardiaque.

Enfin, l'apport éventuel des biomarqueurs de lésion myocardique (CK, troponines) n'a à ce jour pas été testé dans ce contexte, ce qui est regrettable compte tenu du développement actuel de la biologie délocalisée. Les quelques travaux centrés sur les enzymes cardiaques dans ce contexte sont déjà anciens et se portent sur des cohortes de petite taille<sup>56 57</sup>. Toutefois, deux études se sont intéressées récemment au rôle potentiel de la troponine dans la stratégie de décision de la coronarographie immédiate. La première réalisée chez 163 patients survivants d'ACR et admis en réanimation<sup>58</sup> retrouvait des valeurs en terme de sensibilité et de spécificité de la troponine seul autour de 75% dans la détection d'une lésion coronaire récente. De plus la combinaison de l'aspect ECG et de l'élévation de la troponine permettait d'améliorer les valeurs pronostiques. En effet, une élévation de la troponine à plus de 2.5 ng.L<sup>-1</sup> ou l'existence d'un sus-décalage ST sur l'ECG post-RACS permettait d'obtenir une valeur prédictive négative de présence d'une lésion coronaire responsable à 94%. Toutefois, ces résultats doivent être considérés avec réserve puisque l'aspect ECG était encore une fois analysé rétrospectivement par deux cardiologues entraînés. Par conséquent, ces résultats ne peuvent être interprétés sans réserve pour la pratique clinique courante. Dans notre étude observant 422 survivants d'ACEH ayant bénéficié d'un dosage de troponine à l'admission, même si la présence d'un des deux paramètres que sont l'élévation de la troponine et le segment ST est reliée à une valeur prédictive positive de 80%, leur influence potentielle dans la stratégie décisionnelle d'une coronarographie ne nous semble pas suffisante compte tenu du bénéfice de l'intervention. Pourtant, ces deux études s'accordent pour mettre en lumière l'apport d'information que peut apporter un biomarqueur telle que la troponine. En effet, parmi l'ensemble des facteurs prédictifs de lésions coronaires, le sus-décalage ST ainsi que la troponine à l'admission représentent des paramètres prédictifs significatifs et indépendants. D'autre part ces travaux expliquent également la faiblesse du rôle diagnostique de la troponine par sa libération dépendante de nombreux facteurs intervenant lors de la réanimation initiale et au cours de l'hospitalisation. Par exemple, le rythme initial choquable ainsi que le nombre de choc électrique externe administrés le cas échéant et la dose initiale d'adrénaline sont connus pour être à l'origine d'une libération plus importante de la troponine<sup>56 59</sup>. D'autre part, l'ACR représente une situation clinique très particulière ou de nombreux phénomènes tels que l'état de choc post-arrêt cardiaque ainsi que les défaillances viscérales sont classiques dans les heures qui suivent l'événement et peuvent aussi engendrer une élévation des enzymes cardiaques<sup>60-62</sup>. L'ensemble de ces éléments peuvent parasiter le lien entre la troponine et l'occlusion récente d'une artère coronaire et donc expliquer le rôle restreint de ce biomarqueur dans cette situation particulière de l'ACR.

Au total, l'exploration coronarographique systématique des victimes de mort subite permet de mettre en évidence une lésion coronaire récente et accessible à un traitement percutané chez environ la moitié des patients lorsque aucune sélection supplémentaire n'est réalisée. Cette proportion augmente considérablement lorsque l'électrocardiogramme post-arrêt cardiaque révèle un aspect d'infarctus avec sus-décalage de ST. Cependant, l'absence de sus-décalage de ST sur cet ECG post-arrêt cardiaque n'élimine nullement l'existence d'une lésion récente et accessible à une revascularisation.

Même si la prévalence des causes coronaires dans la genèse de la mort subite apparaît suffisamment importante pour justifier d'une exploration coronarographique, l'intérêt d'une revascularisation réalisée en phase post-arrêt cardiaque immédiat est en revanche régulièrement remise en cause. Les détracteurs d'une attitude invasive fondent habituellement leur réflexion sur l'incertitude du pronostic neurologique, qui serait pas ou peu influencé par la gestion de la cause coronaire. Ce point de vue est renforcé par l'absence d'étude randomisée et contrôlée, qui soit de nature à résoudre la question. Les études cliniques disponibles pour alimenter le débat sont pour l'essentiel des études rétrospectives, portant sur des cohortes de taille souvent réduite et ne comportant pas systématiquement de groupe contrôle. Dans l'étude princeps de Spaulding et coll.<sup>47</sup>, le succès de la revascularisation immédiate par voie percutanée constituait un facteur prédictif indépendant de la survie (OR 5,2; IC 95% 1,1-24,5; p=0,04) et ce résultat avait occupé une place considérable dans la réflexion menant à l'élaboration des recommandations et à leur application. Plusieurs études rétrospectives ont été publiées par la suite, portant sur des populations plus sélectionnées, s'apparentant plus souvent à des infarctus du myocarde compliqués d'arrêt cardiaque pré-hospitalier. Dans l'étude de Garrot et coll.<sup>48</sup>, le taux de survie à 6 mois observé chez 186 infarctus compliqués de mort subite ayant fait l'objet entre 1995 et 2006 d'une angioplastie immédiate est remarquablement bon, dépassant les 50%. Dans des conditions proches en termes de sélection, d'autres études ont confirmé le relatif bon pronostic des patients victimes d'infarctus compliqué d'arrêt cardiaque extra-hospitalier, revascularisés dès l'admission<sup>49</sup><sup>50</sup><sup>63</sup>(Figure 10). Chez les patients qui survivent à la phase initiale, et qui sont sortis vivants de l'hôpital après avoir été réanimés d'un arrêt cardiaque ischémique avec revascularisation immédiate, la mortalité à 6 mois n'est pas significativement différente de celle observée chez des patients ayant présenté un infarctus sans arrêt cardiaque<sup>50</sup>.. Ces données confirment que l'arrêt cardiaque pré-hospitalier compliquant un infarctus n'est pas une contre-indication à une exploration coronarographique et à une revascularisation percutanée en phase aiguë. De plus, il est possible de combiner sans

danger cette stratégie avec la réalisation d'une hypothermie thérapeutique, désormais couramment employée dans cette situation<sup>49</sup>. La controverse est particulièrement vive concernant l'influence pronostique de la revascularisation percutanée précoce lorsque celle-ci est appliquée non plus à une population d'infarctus compliqués d'arrêt cardiaque, mais à une population non sélectionnée de patients réanimés d'un arrêt cardiaque sans cause extra-cardiaque évidente. Dans ce domaine, les données disponibles sont beaucoup plus éparses. Depuis l'étude princeps de Spaulding et coll.<sup>47</sup>, qui encourageait la réalisation systématique d'une exploration coronarographique (suivie le cas échéant d'une angioplastie immédiate) chez ces patients, aucune étude randomisée n'a été réalisée, mais deux études rétrospectives supplémentaires ont été publiées. La première a analysé l'influence pronostique d'une intervention coronaire percutanée au sein d'une cohorte admis après avoir été réanimés d'un arrêt cardiaque extra-hospitalier entre 2001 et 2006<sup>51</sup>. Dans cette population, le taux de survie hospitalière a atteint 48,6% mais l'analyse multivariée réalisée par les auteurs n'a pas mis en évidence de rôle pronostique concernant la revascularisation coronaire précoce. Il s'agissait cependant d'un effectif restreint (72 patients au total), et pour lequel aucune information concernant l'emploi associé d'une hypothermie thérapeutique n'est donnée. L'étude la plus importante en terme d'effectifs a été publiée récemment<sup>54</sup> (Tableau 7). Dans cette étude, 435 patients victimes de mort subite extra-hospitalière sans cause extra-cardiaque évidente ont été systématiquement coronarographiés dès l'admission à l'hôpital, et une revascularisation a été systématiquement tentée lorsqu'une lésion coronaire récente était mise en évidence, quel que soit l'aspect ECG initial. Le taux de survie hospitalière global a été de 39% (contre 38% dans l'étude princeps de Spaulding et coll. en 1997). Ce taux était significativement plus élevé chez ceux qui ont effectivement bénéficié d'un geste percutané par rapport à ceux qui n'ont pas eu de geste ou chez lesquels le geste a échoué (51% versus 31%,  $p < 0.001$ ), et cela quel que soit l'aspect électrocardiographique initial, avec ou sans sus-décalage de ST. En analyse multivariée visant à identifier les paramètres prédictifs de la survie hospitalière, le succès de la procédure de revascularisation effectuée en phase aiguë était associé avec une amélioration franche du pronostic (OR=2,06; 95% CI [1,16-3,66]). Il faut également noter que l'aspect ECG initial (présence ou non d'un sus-décalage de ST) ne constituait pas un facteur prédictif indépendant du pronostic hospitalier. Cette dernière étude, la plus large publiée à ce jour, renforce ainsi l'importance d'une exploration coronarographique, suivie le cas échéant d'une revascularisation percutanée, chez toutes les victimes de mort subite extra-hospitalière sans cause extra-cardiaque évidente, et cela quel que soit l'aspect de l'électrocardiogramme initial.

Le syndrome coronaire aigu étant la cause la plus fréquente d'arrêt cardiaque

extra-hospitalier, l'indication de coronarographie doit être évoquée en fonction du contexte clinique, dès la prise en charge pré-hospitalière. La décision d'exploration coronarographique devrait être prise au mieux en phase pré-hospitalière, de manière à orienter le patient vers un centre susceptible de pouvoir réaliser ce geste lorsque celui-ci s'avère nécessaire. Cette décision est prise en prenant en compte le contexte :

- si l'arrêt cardiaque survient à l'évidence chez un patient présentant un syndrome coronarien aigu (douleur thoracique prolongée avant l'arrêt, électrocardiogramme retrouvant un sus décalage du segment ST systématisé dans un territoire artériel coronaire), une revascularisation en urgence de l'artère responsable de l'infarctus est nécessaire, au mieux par intervention percutanée<sup>63</sup>. Tous les efforts doivent être entrepris pour parvenir à une reperfusion rapide, combinée avec une prise en charge comportant une neuro-protection efficace (hypothermie notamment). En l'absence de structure proche permettant la réalisation d'une investigation coronarienne en urgence, l'administration d'un agent thrombolytique est possible et pourrait être une alternative malgré l'absence de preuve de son efficacité<sup>64-66</sup>. Malgré la fréquence des lésions traumatiques liées aux manoeuvres de réanimation, la thrombolyse (suivie d'un traitement par héparine) s'est avérée être une solution thérapeutique possible et acceptable<sup>64</sup>. La thrombolyse pourrait donc raisonnablement s'envisager lorsqu'un infarctus du myocarde ou une embolie pulmonaire est suspecté à l'origine de l'arrêt cardiaque ;

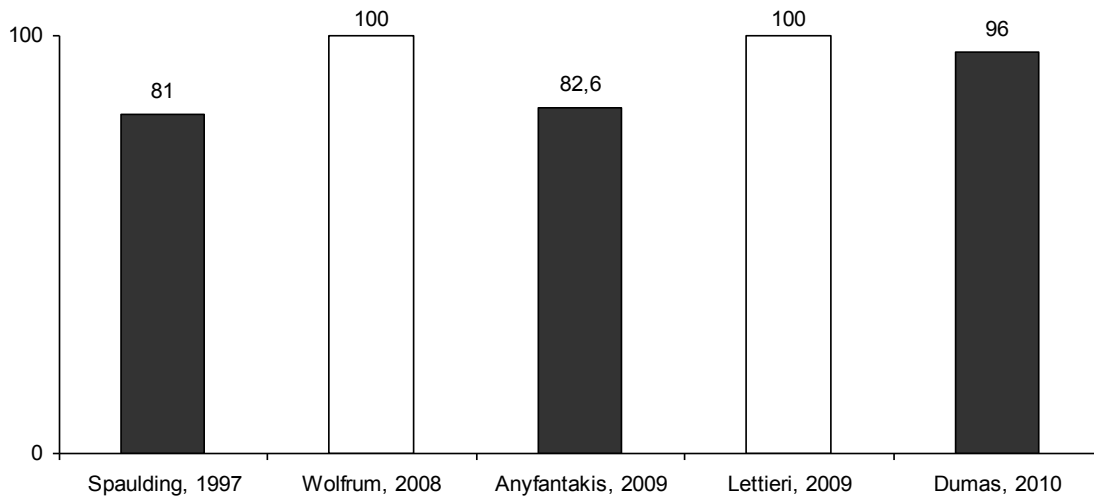
- si l'arrêt cardiaque ne survient pas dans un contexte évocateur d'infarctus du myocarde, la faible valeur prédictive des éléments cliniques et électrocardiographiques pour diagnostiquer un syndrome coronaire aigu comme cause d'arrêt cardiaque plaide tout de même en faveur de la réalisation systématique d'une coronarographie dès l'admission du patient si le celui-ci est proche d'une structure hospitalière adaptée. Cette attitude pourrait cependant être réservée aux patients jeunes, (moins de 75 ans) présentant des chances de survie raisonnables avec notamment un délai court (moins de 10 minutes) entre la survenue de l'arrêt et le début d'une réanimation efficace (« no flow »). Un délai long entre le début d'une réanimation efficace et l'obtention d'une stabilité hémodynamique (« low flow ») ne doit pas contre-indiquer la réalisation d'une coronarographie : ce délai est en effet associé à l'apparition d'un état de choc précoce durant la phase hospitalière. En cas d'occlusion coronaire, la réouverture de l'artère responsable de l'infarctus pourrait atténuer l'intensité de ce choc. Dans cette situation, l'emploi systématique de la thrombolyse, qui a fait l'objet d'une étude prospective randomisée (TROICA) négative, n'est pas recommandé<sup>67</sup>.

Dans tous les cas, lorsque son indication est retenue, la coronarographie devrait être réalisée le plus tôt possible afin de réduire les délais de réouverture coronaire. Une

collaboration entre urgentistes, réanimateurs et cardiologues interventionnels est indispensable pour optimiser les délais et la qualité de la prise en charge. Lorsque cela est possible en fonction des contraintes logistiques locales, il est logique de pratiquer l'exploration coronarographique dès l'admission du patient dans un centre disposant non seulement d'une salle de cathétérisme expérimentée dans la prise en charge des urgences coronaires mais aussi d'une unité de réanimation capable de prendre en charge le patient dans les suites de la coronarographie. En fonction du contexte, la mise en place d'une assistance mécanique circulatoire (éventuellement percutanée) peut également être discutée à ce stade. Lorsqu'il est nécessaire de pratiquer la coronarographie dans un centre différent de celui qui assurera l'hospitalisation en réanimation, tous les efforts doivent être entrepris pour parfaire la qualité de la prise en charge par l'équipe mobile pré-hospitalière. C'est le cas en particulier en matière de neuro-protection par hypothermie, qui peut être débutée par différents moyens pendant cette période, sans risque particulier<sup>68 69</sup>.

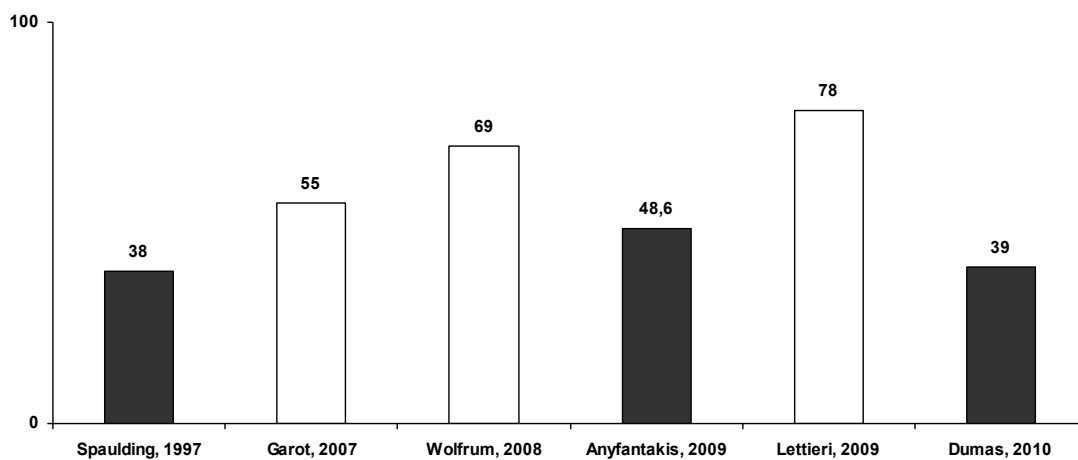
Enfin, l'importance du nombre d'études observationnelles à la fois prospectives et rétrospectives concernant à la fois des patients en STEMI et non STEMI, des rythmes initiaux choquables et non choquables plaident globalement en faveur d'un bénéfice de la coronarographie sur la survie des patients victimes d'ACR<sup>70</sup>. Ces différents résultats ont ainsi conduit aux nouvelles recommandations internationales 2010 sur la prise en charge des patients en post-ACR qui préconise la pratique d'une coronarographie immédiate en cas de suspicion d'étiologie coronaire y compris chez ceux qui ne présentent pas de sus-décalage ST sur l'ECG post-RACS<sup>43</sup>. Il est toutefois important de considérer qu'à l'heure actuelle cette intervention n'a fait l'objet d'aucun essai randomisé et que le niveau de preuve s'appuie uniquement sur des études observationnelles.

**Figure 9 : Valeur prédictive positive d'un sus décalage ST pour détecter une lésion coronaire récente responsable d'ACEH**



(en blanc les études ne comportant que des patients avec sus décalage de ST ; en noir, celles comportant des patients avec différents aspects ECG).

**Figure 10 : Taux de survie hospitalière des ACEH**



(en blanc les études ne comportant que des patients avec sus décalage de ST ; en noir, celles comportant des patients avec différents aspects ECG).

**Table 7 : Survie des patients victimes d'ACR en fonction des stratégies thérapeutiques et de la présentation clinique initiale.<sup>70</sup>**



Référence	Année	Type d'étude	Populatio n	n	Hypothermie %	PCI %	Survie %	Evolution favorable %
Hovdenes <i>et al</i> <sup>71</sup>	2007	Observationnelle rétrospective	FV	50	100	72	82	68
Knafelj <i>et al</i> <sup>72</sup>	2007	Observationnelle rétrospective	STEMI après FV	40	100	90	75	55
Sunde <i>et al</i> <sup>73</sup>	2007	Observationnelle prospective	FV et non FV	61	77	49	56	56
Gaieski <i>et al</i> <sup>74</sup>	2009	Observationnelle prospective	FV et non FV	18	100	39	50	44
Dumas <i>et al</i> <sup>54</sup>	2010	Observationnelle prospective	FV et non FV	435	86	41	40	37
Stub <i>et al</i> <sup>75</sup>	2011	Observationnelle rétrospective	FV	81	75	38	64	57

## VI. HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE

### A. Problématique

L'existence d'une aggravation des lésions au cours de la phase de reperfusion qui succède à la reprise d'activité circulatoire a ouvert la voie visant à tester le bénéfice des traitements visant à limiter les conséquences neurologiques du syndrome post-arrêt cardiaque. En dépit de nombreuses tentatives, aucun traitement médicamenteux testé à la phase aiguë ou au décours de la réanimation n'a fait la preuve claire de sa capacité à diminuer les conséquences de l'ischémie cérébrale de l'arrêt cardio-respiratoire. En revanche, de nombreuses données expérimentales montrent que l'hypothermie modérée permet d'exercer des effets neuroprotecteurs par le biais de plusieurs mécanismes d'action : diminution du métabolisme cérébral, limitation des phénomènes d'apoptose et de dysfonction mitochondriale, ralentissement de la cascade neuro-excitatrice, diminution de la réponse inflammatoire locale, réduction de la production de radicaux libres oxygénés, et diminution de la perméabilité vasculaire et membranaire. Ces arguments expérimentaux ont trouvé confirmation sous la forme de données d'efficacité clinique de très bon niveau méthodologique :

- dans une première étude, européenne et multicentrique, 275 patients réanimés pour un arrêt cardiaque pré-hospitalier ont été randomisés en deux groupes (normothermie et hypothermie)<sup>76</sup>. Les résultats étaient clairement en faveur du refroidissement puisque 55% des patients traités par hypothermie modérée (32 à 34°C pendant 24h) présentaient un bon pronostic neurologique à 6 mois contre seulement 39% dans le groupe contrôle traité par normothermie ( $p = 0,009$ ). De plus, ce bon résultat neurologique s'accompagnait d'une diminution significative de la mortalité dans le groupe traité (41% vs 55%, OR : 0,74 [0,58-0,95] ;  $p = 0,02$ ).
- dans une seconde étude, australienne et monocentrique, l'effectif était moindre ( $n=77$ ) mais la méthodologie était presque similaire avec une randomisation en deux groupes (normothermie vs hypothermie à 33°C pendant 12h) et un refroidissement débuté précocement (dans l'ambulance pré-hospitalière). Les résultats étaient encore plus nettement en faveur de l'hypothermie thérapeutique avec un taux de survie sans séquelle majeure de 49% contre seulement 26% dans le groupe contrôle ( $p = 0,046$ ), bénéfice confirmé en analyse multivariée (OR 5.25 [1.47 - 18.76] ;  $p = 0,011$ )<sup>77</sup>.

Dans ces deux essais, la mise en œuvre d'une hypothermie modérée permettrait d'obtenir un taux de survie sans séquelle majeure de l'ordre de 40 à 50%, au sein d'une

population très « sélectionnée » (arrêts cardiaques par fibrillation ventriculaire, devant témoins et rapidement réanimés). L'hypothermie était obtenue dans les deux cas par des procédés de refroidissement externe (couverture, packs de glace) associée à une curarisation systématique destinée à empêcher le réflexe de frisson. A un tel niveau d'hypothermie, les effets secondaires redoutés (troubles du rythme, coagulopathie, infections) se sont avérés très peu fréquents. Ils se sont résumés à une tendance à une plus grande fréquence des événements hémorragiques et infectieux mais sans remise en cause du bénéfice observé sur le plan neurologique. La publication de ces deux essais au cours de l'année 2002 a été déterminante. Associée à ceux d'une méta-analyse <sup>78</sup> confirmatoire, elle a conduit à une modification rapide des recommandations internationales, portant sur la prise en charge des patients victimes d'un arrêt cardio-respiratoire, recommandant désormais l'emploi systématique d'une hypothermie modérée (32 à 34°C) pendant 12 à 24 heures chez tout adulte comateux au décours d'une ressuscitation réalisée pour un arrêt cardio-respiratoire extra-hospitalier consécutif à une fibrillation ventriculaire<sup>43</sup>.

L'emploi d'un schéma similaire d'hypothermie thérapeutique chez les patients qui viennent d'être réanimés d'un AC avec un rythme initial non choquable demeure beaucoup plus controversé. Expérimentalement, les mécanismes protecteurs de l'hypothermie thérapeutique apparaissent conservés dans cette situation. Cependant, plusieurs raisons conduisent à remettre en cause son effet thérapeutique dans cette situation :

- Le sous-groupe des patients avec AC non choquable présente souvent des délais de prise en charge plus prolongés et des complications hémodynamiques post-arrêt cardiaques plus fréquentes que les patients pris en charge avec un rythme choquable <sup>20</sup>, ce qui compliquerait la mise en œuvre et la tolérance du traitement par hypothermie.
- Ces patients présentent plus souvent une étiologie extra-cardiaque, en particulier neurologique et/ou respiratoire. Les conséquences de l'arrêt circulatoire ne sont pas les mêmes entre les patients qui brutalement souffrent d'une hypoxie cérébrale et ceux chez qui on observe un phénomène d'anoxie-ischémie, suggérant que les dommages cérébraux pourraient être beaucoup plus sévères pour ces derniers <sup>79 80</sup>.
- Les patients présentant un rythme non choquable initialement ont un profil clinique beaucoup plus hétérogène, pouvant expliquer la variabilité de l'influence de l'hypothermie et les différences pronostiques<sup>81</sup>.

Les études cliniques ayant spécifiquement testé l'intérêt de l'hypothermie thérapeutique dans le sous-groupe des patients avec rythme non choquable sont plus

rare et leur méthodologie souvent moins solide. Les résultats provenant d'études randomisées concernent des effectifs très limités, et ont abouti à des résultats contradictoires. Dans un premier essai randomisé<sup>82</sup>, l'hypothermie thérapeutique était associée à une amélioration de l'évolution neurologique, tandis qu'une seconde étude randomisée a retrouvé une tendance délétère de l'hypothermie chez ce sous-groupe de patients<sup>83</sup>.

Un nombre substantiel d'études observationnelles ont été conduites<sup>84-88</sup>. Si certaines de ces études ont retrouvé une simple association positive entre pratique de l'hypothermie et amélioration du pronostic neurologique<sup>84 85</sup>, aucune à ce jour n'a montré de lien significatif et indépendant.

D'autre part, l'hypothermie thérapeutique est associée à des effets secondaires dont la fréquence et la gravité demeurent encore mal étudiées dans le contexte du syndrome post-arrêt cardiaque. Ces effets secondaires sont probablement mineurs au regard des effets bénéfiques chez les patients avec rythme choquable, mais pourraient impacter négativement le rapport risque-bénéfice chez les patients avec rythme initial non choquable. Parmi ces complications liées à l'hypothermie, l'altération des défenses contre les infections constitue l'une des préoccupations majeures des réanimateurs confrontés à la prise en charge de ces patients.

Au total, si le bénéfice de ce traitement n'est plus remis en cause chez les patients réanimés d'un ACEH avec rythme choquable, plusieurs questions importantes persistent :

- Quelle est l'influence pronostique de l'hypothermie thérapeutique chez les patients pris en charge avec un rythme non choquable (asystolie ou rythme sans pouls) ?
- Quelle est l'incidence des complications infectieuses observées chez les patients traités par hypothermie thérapeutique, et quelle est l'influence de ce traitement sur le risque de survenue de ces complications ?

## **B. Influence pronostique de l'hypothermie thérapeutique en fonction du rythme initial (Annexe 5)**

### 1) Objectif

L'objectif de cette étude était d'analyser l'influence de l'hypothermie thérapeutique sur le pronostic précoce au sein d'une cohorte de patients réanimés d'un ACEH, en fonction du rythme cardiaque initial.

### 2) Méthode

L'étude a inclus tous les patients victimes d'ACEH non traumatique entre janvier 2000 et juin 2009 et admis vivants en service de réanimation. La cohorte a été initialement scindée selon le premier rythme cardiaque enregistré (fibrillation ou tachycardie ventriculaire d'une part ; asystolie ou rythme sans pouls d'autre part).

Le critère de jugement principal de l'étude reposait sur l'évaluation du score CPC à la sortie de l'hôpital. Les niveaux CPC 1 et 2 étaient considérés comme une évolution favorable, tandis que les autres niveaux du score (CPC 3, 4 et 5) étaient considérés comme une mauvaise évolution.

L'association entre l'emploi de l'hypothermie thérapeutique et une évolution neurologique favorable a été testée selon un modèle de régression logistique multivariée par différentes méthodes. Premièrement, l'association a été analysée en mode univarié facteur par facteur recherchant les covariables entraînant des variations de l'odds ratio supérieures à 10%. Ces facteurs de confusion identifiés constituaient alors le modèle complet. Deuxièmement, un modèle incluant l'ensemble des facteurs de confusion potentiels disponibles pour la cohorte. Enfin, les caractéristiques entre les groupes traités et non traités par hypothermie dont la comparaison étaient significatives ( $p < 0.15$ ) ont été incluses dans un modèle réduit secondairement par une procédure pas à pas.

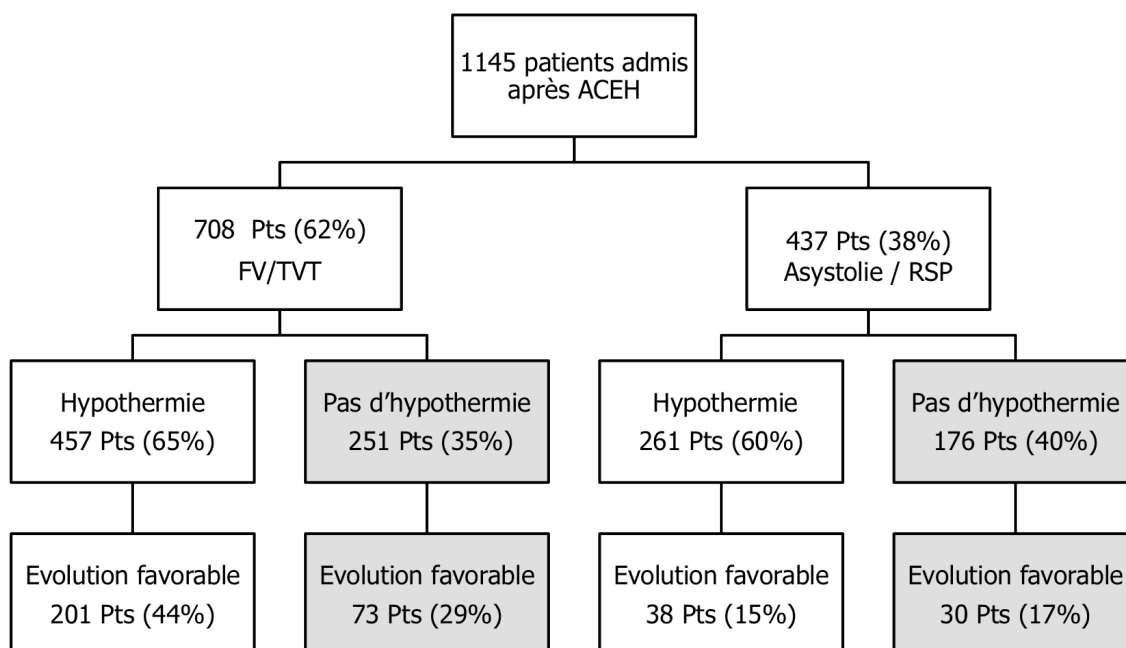
### 3) Résultats

#### a. Résultats principaux

Au cours de la période étudiée, 1145 patients ont été admis en service de réanimation au décours d'un ACEH. Parmi eux, 708/1145 (62%) présentait un rythme choquable tandis que 437/1145 (38%) présentait un rythme non

choquable. La proportion de patients traités par hypothermie thérapeutique était similaire dans les deux groupes (respectivement 65% et 60%, NS) et les caractéristiques des patients traités et non traités par hypothermie n'étaient pas significativement différentes au sein de chaque sous groupe de rythme (Figure 11).

**Figure 11 : Répartition des patients selon le rythme initial présenté et selon le traitement par hypothermie thérapeutique**

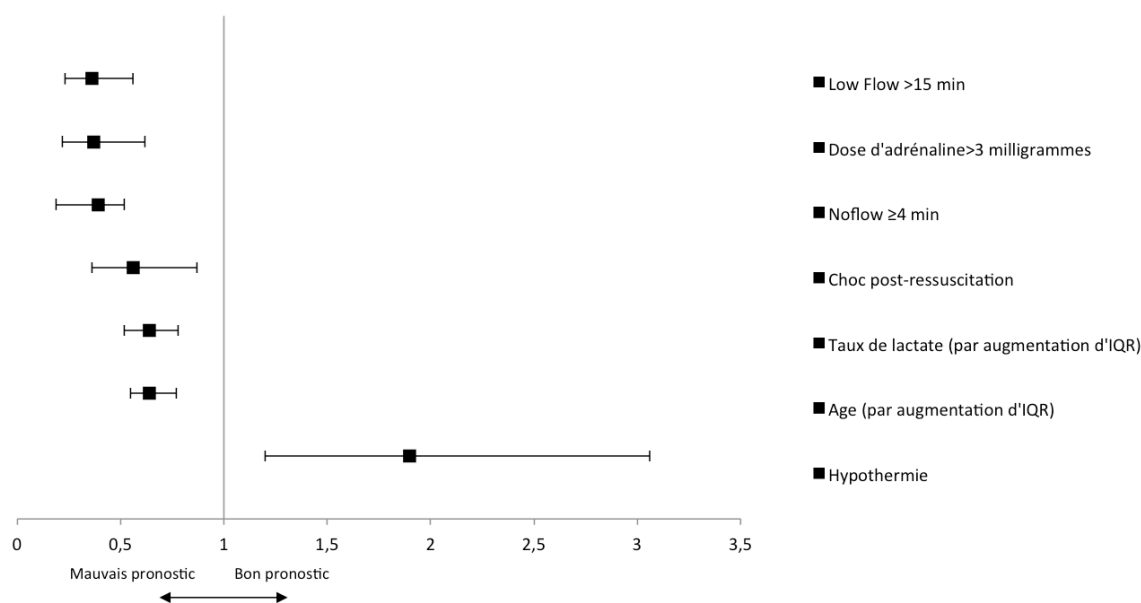


Chez les patients réanimés d'un rythme choquable, les résultats de l'analyse multivariée permettaient de mettre en évidence une association indépendante et significative entre l'hypothermie thérapeutique et une évolution neurologique favorable (OR ajusté=1,90(1,18-3,06)) (Table 8, Figure 12).

**Table 8 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de bonne évolution neurologique chez les patients présentant un rythme choquable**

	OR	[Interval Conf. 95%]
Low Flow >15 minutes	0.36	(0.23-0.56)
No flow ≥4 minutes	0.37	(0.22-0.62)
Dose d'adrénaline > 3 milligrammes	0.39	(0.26-0.59)
Choc post-arrêt cardiaque	0.56	(0.36-0.87)
Taux de lactate (par augmentation d'IQR)	0.64	(0.52-0.78)
Age (par augmentation d'IQR)	0.64	(0.52-0.77)
Hypothermie thérapeutique	1.90	(1.18-3.06)

**Figure 12 : Facteurs associés à l'évolution neurologique chez les rythmes choquables**

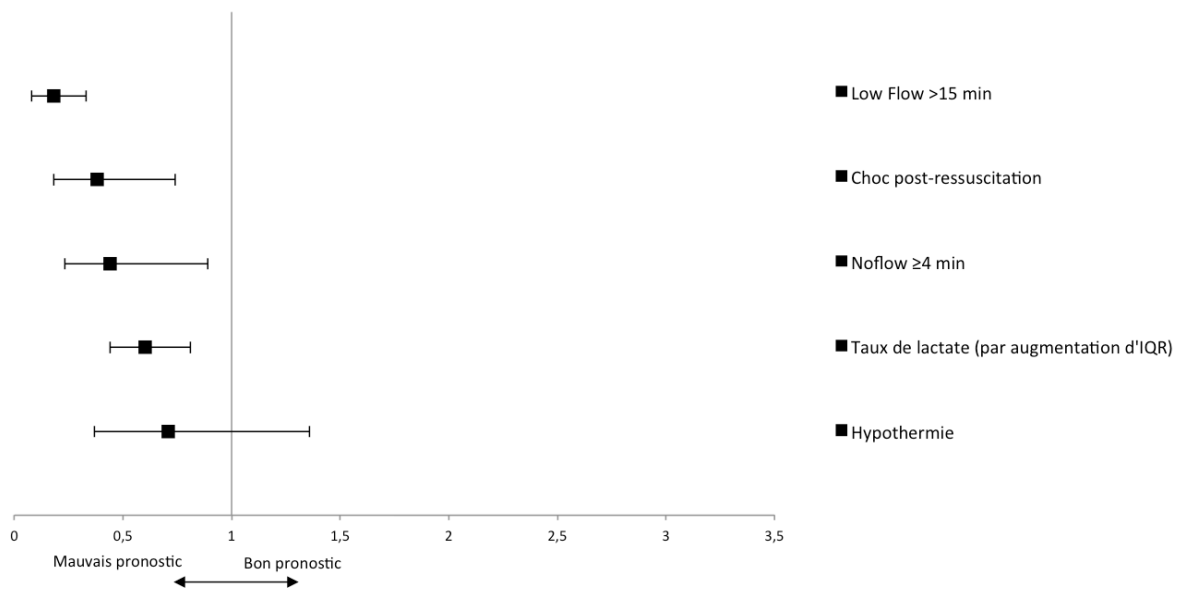


En revanche, parmi les patients réanimés d'un ACEH avec rythme initialement non choquable, l'association était non significative après ajustement sur les différents facteurs de confusion potentiels, avec une tendance négative (OR ajusté = 0.71 (0.37-1.36)) (Table 9, Figure 13).

**Table 9 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de bonne évolution neurologique chez les patients présentant un rythme non choquable**

	OR	[Interval. Conf. 95%]
<b>Low Flow &gt;15 minutes</b>	0.18	(0.08-0.37)
<b>Choc post-arrêt cardiaque</b>	0.38	(0.18-0.74)
<b>No flow ≥ 4 minutes</b>	0.44	(0.23-0.85)
<b>Taux de lactate (par augmentation d'IQR)</b>	0.60	(0.44-0.81)
<b>Hypothermie</b>	0.71	(0.37-1.36)

**Figure 13 : Facteurs associés à l'évolution neurologique chez les rythmes non choquables**

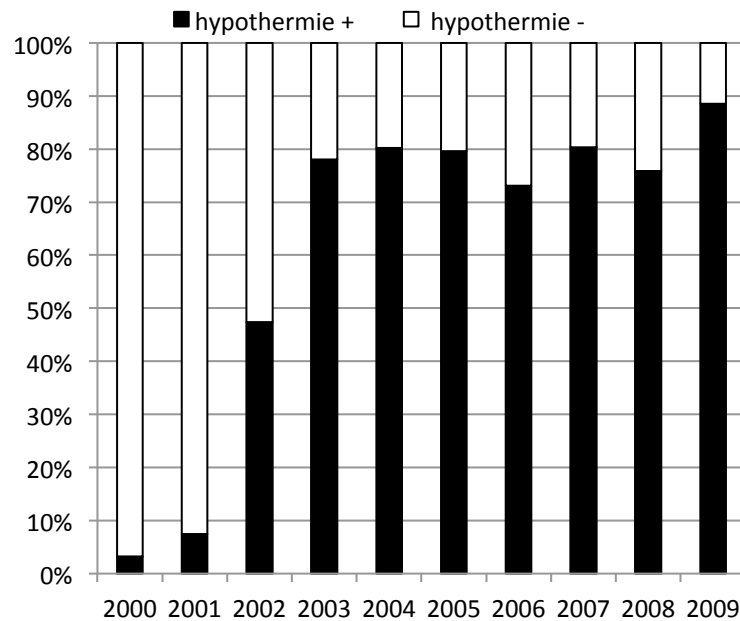


#### b. Analyses complémentaires

L'analyse secondaire sur le rôle de la période montre une implémentation progressive et satisfaisante de l'hypothermie thérapeutique au cours de l'étude (Figure 14). Toutefois, l'association entre hypothermie et devenir neurologique demeurerait stable après stratification sur la période (2000-2003 vs 2004-2006 vs 2007-2009), et ceci quelque soit le sous-groupe de patients (choquables et non choquables).

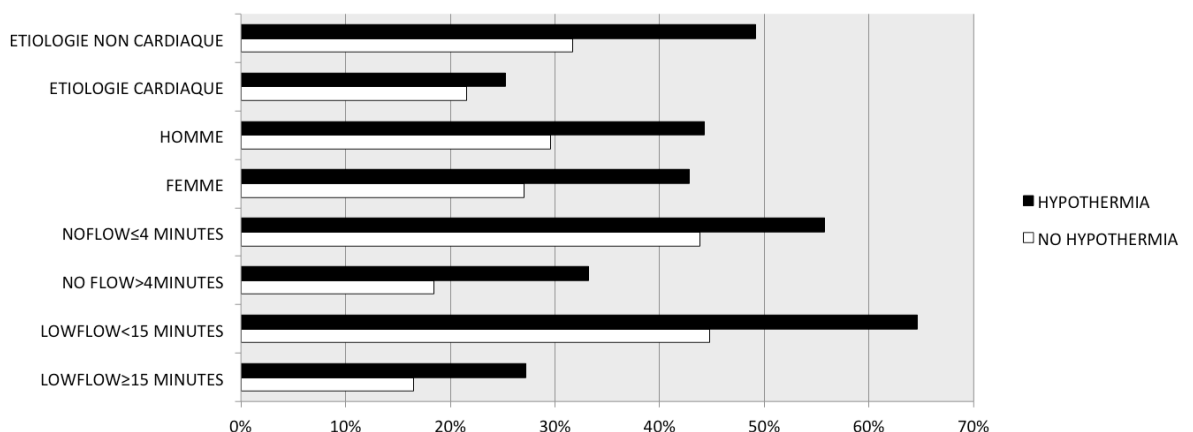


**Figure 14 : Implémentation de l'hypothermie thérapeutique au cours du temps**



Parallèlement, une analyse secondaire de l'effet de l'hypothermie par sous-groupes chez les patients présentant un rythme choquable initial a également été réalisée afin d'identifier d'éventuels groupes cibles. Si aucun facteur d'interaction n'a été retrouvé ( $p > 0.10$ ), quelques tendances ont été cependant observées (Figure 15).

**Figure 15: Pourcentage d'évolution favorable en fonction du traitement par hypothermie thérapeutique et par sous groupe de patients**



## C. Complications infectieuses post-arrêt cardiaque

Ce travail a été réalisé en deux étapes : identification des complications infectieuses, puis analyse du rôle éventuel de l'hypothermie sur le risque de survenue de la plus fréquente de ces complications infectieuses.

### 1) Incidence des complications infectieuses (Annexe 6)

#### a. Objectif

L'objectif de cette étude était de dénombrer et de caractériser les complications infectieuses de toute nature identifiables au sein d'une cohorte de patients réanimés d'un ACEH. Les infections étaient définies selon les critères internationaux habituels<sup>89</sup>. Le cas particulier de la pneumopathie était défini comme l'apparition d'un infiltrat sur la radiographie de thorax associée à une culture bactériologique positive sur les aspirations endotrachéales ou, en cas d'absence de prélèvement bactériologique, sur la conjonction de sécrétions purulentes et d'une altération de l'hématose. La pneumopathie était dite précoce si elle survenait dans les 3 jours suivant l'ACEH.

#### b. Méthode

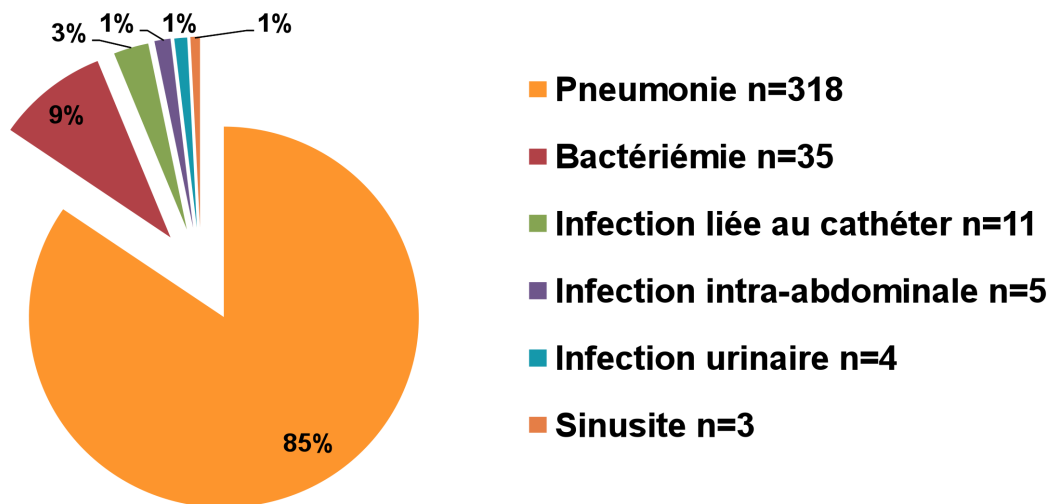
Dans cette étude ont été inclus tous les patients admis vivants en réanimation médicale au décours d'un ACEH entre Mars 2004 et Mars 2008. Les patients décédés dans les premières 24 heures ainsi que ceux qui présentaient une infection concomitante à l'événement ont été exclus de l'analyse.

#### c. Résultats

Pendant la durée de l'étude, 421 patients ont été inclus. Parmi eux 281/421 (67%) ont présenté un épisode infectieux au cours de leur hospitalisation en réanimation (certains patients ayant présenté plusieurs infections pendant cette période). Les pneumopathies (318 événements) étaient de loin l'infection la plus fréquente, et le germe identifié le plus souvent était le staphylocoque doré (Table). La proportion de patients traités par hypothermie thérapeutique était plus élevée chez les patients ayant présenté un épisode infectieux au cours de leur hospitalisation (83% vs. 73%,  $p=0.02$ ). De même, les patients infectés ont présenté une durée de ventilation mécanique plus longue (6 jours [2-9] vs. 3 jours [2-5.5],  $p<0.001$ ) ainsi qu'une durée de séjour en réanimation

plus longue (7 jours [4 -10] vs. 3 jours [2-7],  $p < 0.001$ ). Pour autant, la mortalité globale entre les deux groupes (infectés et non infectés) était similaire (62% vs. 66%,  $p = 0.45$ )

**Figure 16: Incidence et site des infections**



## 2) Pneumopathies précoces (Annexe 7)

### a. Objectif

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence les facteurs associés à une augmentation du risque de survenue d'une pneumopathie précoce chez les patients admis en réanimation après ACEH.

### b. Méthode

Ont été inclus dans cette étude tous les patients admis consécutivement dans deux services de réanimation médicale du réseau parisien (au total 50 lits) entre juillet 2002 et mars 2008 au décours d'un ACEH d'origine non traumatique. Le diagnostic de pneumopathie précoce était établi sur l'existence de signes auscultatoires et l'apparition d'un infiltrat sur la radiographie de thorax persistant au moins 48 heures associée à une culture positive sur les sécrétions bronchiques distales, obtenues par les aspirations endotrachéales, les lavages broncho-alvéolaires ou le prélèvement distal protégé. Une pneumopathie précoce était considérée comme confirmée et définitive seulement en

présence d'une culture positive. En l'absence d'échantillon bactériologique, le diagnostic était retenu devant l'association des signes précédents associées à des sécrétions purulentes et à une hypoxémie non expliquée par une autre cause.

Dans un premier temps, une analyse par régression logistique incluant tous les facteurs de confusion potentiels a été réalisée, puis des analyses de sensibilité (ajustement sur l'antibioprophylaxie préalable et sur le temps, analyses restreintes aux pneumopathies confirmées) ont été effectuées afin de conforter les résultats.

### c. Résultats

Pendant les 6 années d'études 2002-2008, 641 patients ont été inclus. Parmi eux, 419/645 (65%) ont présenté une pneumopathie précoce.

En analyse multivariée, le traitement par hypothermie thérapeutique restait le seul facteur associé à une augmentation du risque de survenue d'une pneumopathie précoce (OR ajusté= 1.90 ; 95%CI, 1.28-2.80 ;  $p < 0.001$ ). Ce résultat persistait après ajustement sur la probabilité de recevoir l'hypothermie, l'antibioprophylaxie et au cours du temps.

De plus parmi les différents facteurs potentiellement prédictifs de l'évolution neurologique, la pneumopathie dans le modèle multivarié n'était pas significativement associée avec le devenir neurologique des patients (OR ajusté= 1.35 (0.87-2.09),  $p = 0.18$ )

## D. Discussion

### 1) Influence de l'hypothermie sur le pronostic en fonction du rythme cardiaque initial

Comme le montre la seule enquête française réalisée à ce jour, l'hypothermie thérapeutique est couramment pratiquée par les réanimateurs français dans la population des patients admis pour coma post-arrêt cardiaque<sup>90</sup>. Dans cette enquête téléphonique de pratique réalisée en 2008 (questionnaire standardisée, 93% de taux de participation), 75% des réanimateurs interrogés déclaraient avoir recours à l'HT dans cette situation. Cependant, l'analyse détaillée des réponses montre que si son utilisation est systématique pour 87% des répondants chez les patients réanimés d'un AC avec rythme initial choquable, elle n'est systématique que pour 69% des répondants en cas

d'AC sur rythme non choquable. Les résultats de cette enquête illustrent le fait que l'HT est actuellement un « standard de soins » chez les patients réanimés d'un ACEH choquable. *A contrario*, cette enquête montre également l'hétérogénéité des pratiques concernant les patients réanimés d'un ACEH non choquable.

Cette hétérogénéité des pratiques est compréhensible au regard des recommandations actuelles d'emploi de ce traitement. Les recommandations françaises concernant l'emploi de l'HT en post-arrêt cardiaque sont les suivantes : « *En dehors de la situation précédente (adulte comateux après FV extrahospitalière), l'hypothermie thérapeutique peut également être proposée mais elle doit être discutée au cas par cas, en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel* »<sup>91</sup>. Les recommandations européennes, plus récentes, sont les suivantes : « *Comatose adult patients (not responding in a meaningful way to verbal commands) with spontaneous circulation after out-of-hospital VF cardiac arrest should be cooled to 32–34 °C for 12–24 h. Induced hypothermia might also benefit comatose adult patients with spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest from a nonshockable rhythm, or cardiac arrest in hospital.* » Ces recommandations européennes soulignent cependant très clairement la nécessité de réaliser des études complémentaires propres à évaluer l'efficacité de l'HT chez les patients réanimés d'un AC non choquable et chez les patients réanimés d'un AC intra-hospitalier : « *Knowledge gaps: Further investigation is needed to determine the benefit of post-cardiac arrest therapeutic hypothermia after nonshockable cardiac arrest, in-hospital cardiac arrest, and in children.* »

#### a. Rythme initial choquable

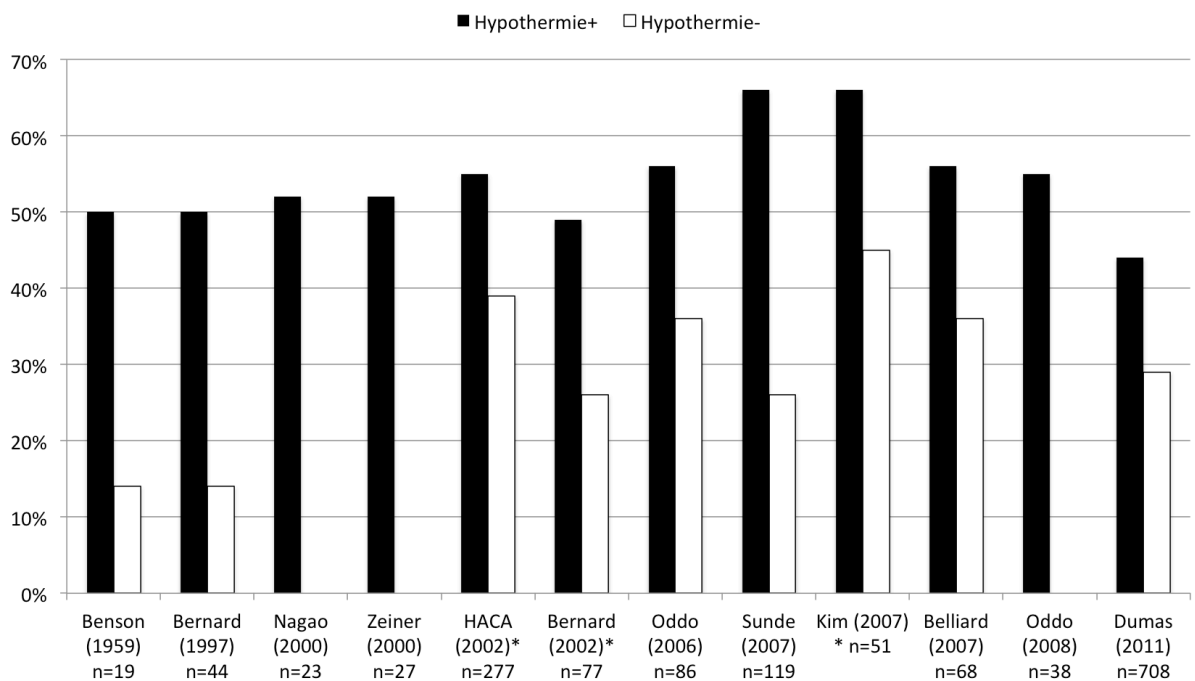
Dans les deux études princeps publiées en 2002, l'HT a permis d'obtenir un taux de survie sans séquelle majeure (CPC 1-2) de 50-55% chez des patients rapidement réanimés après un AC par fibrillation ventriculaire et traités par HT<sup>76 77</sup>. Le bénéfice associé à l'emploi de l'HT dans cette catégorie de patients a par la suite été confirmé dans de nombreuses études contrôlées (non randomisées), tant rétrospectives que prospectives ainsi que dans des études non contrôlées<sup>45</sup>. L'ampleur de l'effet thérapeutique observé dans ces études s'est révélée globalement équivalente à la taille de l'effet enregistré dans les deux études princeps, confirmant la transposabilité du bénéfice vers la pratique courante dans ces situations (Figure 17).

Les méta-analyses publiées sont concordantes sur l'effet bénéfique de l'HT dans cette population<sup>78 92-94</sup>. Actuellement, les recommandations de prise en charge de l'ACEH chez l'adulte comportent l'emploi d'une HT ciblée entre 32 et 34°C, particulièrement

lorsque l'AC est secondaire à une arythmie ventriculaire <sup>42 95</sup>. Ces recommandations apparaissent bien suivies en Europe, comme en attestent plusieurs publications témoignant de la mise en place d'une procédure de ce type dans les centres prenant en charge ces patients <sup>6 49 85 96</sup>.

Dans ce groupe de patients réanimés d'un ACEH choquable, notre étude a permis de confirmer dans une large cohorte l'association indépendante et forte entre l'hypothermie thérapeutique et l'évolution neurologique, tout en intégrant l'ensemble des facteurs pronostiques d'évolution de l'ACEH.

**Figure 17 : Proportion de survivants avec évolution favorable parmi les AC choquables**



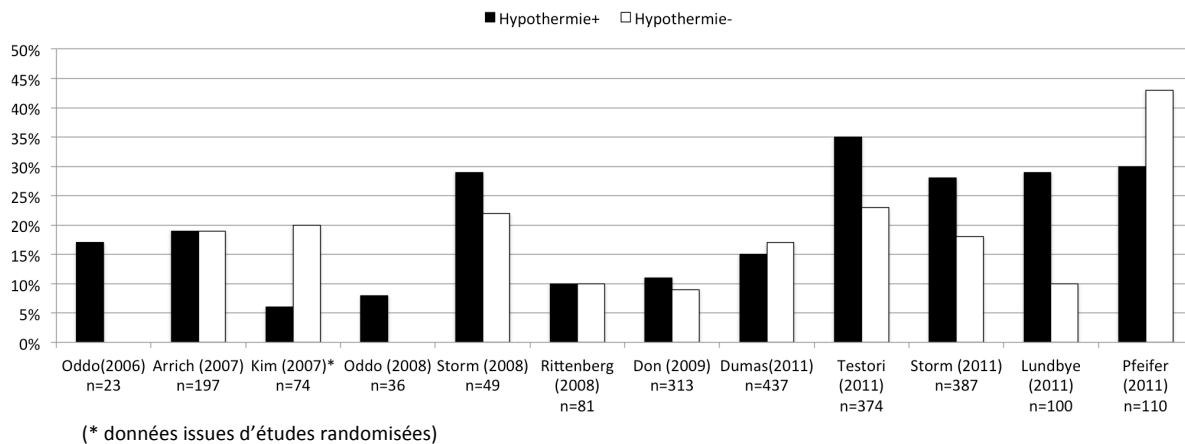
(\* données issues d'études randomisées)

#### b. Rythme initial non choquable

Les études cliniques ayant spécifiquement testé l'intérêt de l'HT sur le sous-groupe des patients avec rythme non choquable sont plus rares et leur méthodologie souvent moins solide. Les résultats provenant d'études randomisées concernent des effectifs très limités et ont abouti à des résultats contradictoires. Dans deux essais randomisés avec rythme non choquable (respectivement n= 30 et n=11 pour le sous-groupe des patients sans arythmie de l'étude multicentrique Européenne) <sup>76 97</sup>, l'HT était associée à une amélioration de l'évolution neurologique favorable, tandis qu'une

troisième étude randomisée (n=74) retrouvait quant à elle une tendance délétère de l'hypothermie chez ce sous-groupe de patients<sup>83</sup>. De nombreuses études observationnelles ou de type cas-contrôles ont été conduites<sup>84 85 88 98 99</sup>. Si certaines de ces études ont retrouvé une simple association positive entre pratique de l'HT et amélioration du pronostic neurologique<sup>84 85</sup>, aucune à ce jour n'a montré de lien significatif et indépendant (Figure 18).

**Figure 18 : Proportion de survivants avec évolution favorable parmi les AC non choquables**



Très récemment, une méta-analyse comprenant l'ensemble de ces études suggère un effet bénéfique de l'hypothermie sur ce sous-groupe de patients<sup>100</sup> (Figure 19).

**Figure 19 : Méta-analyse des essais cliniques ayant testé l'effet de l'hypothermie chez les patients avec rythme non choquable<sup>100</sup>**

Cependant, les conclusions de cette méta-analyse<sup>100</sup> ne tiennent pas compte des données les plus récentes. Trois études de petits effectifs suggèrent soit un effet bénéfique de l'HT, soit une absence d'effet bénéfique sur le devenir de patients victimes d'AC après rythme non choquable<sup>101-103</sup>.

Les conclusions de la méta-analyse de Kim sont de plus remises en cause par les résultats de notre propre étude<sup>53</sup>. Comportant le plus large effectif à ce jour, cette étude n'a pas mis en évidence d'association entre ce traitement et l'amélioration du pronostic, et elle suggère même un possible effet délétère de ce schéma de traitement chez les patients initialement non choquables.

Les raisons principales de l'absence d'effet de l'HT chez ces patients sont peu claires. Plusieurs hypothèses peuvent être élaborées pour expliquer ces résultats. En effet, ce sous groupe présente souvent des temps de réanimation et une fréquence du choc post-arrêt cardiaque plus élevée chez ces patients, par comparaison avec ceux ayant présenté initialement un rythme choquable<sup>20</sup>. De plus, il existe un lien bien connu entre les étiologies de l'ACR et le rythme initial suggérant que ceux qui présentent un rythme initial choquable ont le plus souvent une étiologie cardiaque initiale, comme c'est le cas dans notre population. Les conséquences physiopathologiques de l'arrêt circulatoire ne sont probablement pas les mêmes entre les patients qui brutalement souffrent d'une hypoxie cérébrale et ceux chez qui on observe un phénomène d'anoxie-ischémie, suggérant que les dommages cérébraux pourraient être beaucoup plus sévères pour ces derniers<sup>79 80</sup>. Compte tenu de l'importance de ces différents paramètres sur l'importance de l'agression cérébrale, il est possible que le schéma thérapeutique de l'hypothermie actuellement réalisée ne soit pas suffisant chez ces patients. Des durées de traitement plus longue ou des températures plus basses pourraient être testées dans cette situation. Enfin, certains avancent l'idée que les patients présentant un rythme cardiaque initial non choquable ont un profil clinique beaucoup plus hétérogène, pouvant expliquer les variations de l'influence de l'hypothermie et les différences pronostiques<sup>81</sup>. Cela laisse supposer que le rapport risque/bénéfice de l'hypothermie thérapeutique est différent en fonction du rythme cardiaque initial.

Depuis, plusieurs équipes internationales ont confronté leurs données à celles de notre étude avec des résultats extrêmement contradictoires<sup>101-104</sup>. Toutefois seules de nouvelles investigations et en particulier un essai randomisé permettrait de clarifier le débat. Si notre étude alimente le débat, elle ne signifie pas que l'hypothermie thérapeutique n'a pas d'intérêt dans ce cadre, mais incite à la réflexion concernant l'emploi éventuel d'autres schémas thérapeutiques (durée, profondeur).

### c. Conclusion

En conclusion, l'étude que nous avons conduite dans cette large cohorte de patients survivants d'ACR confirme l'association indépendante entre l'hypothermie thérapeutique et une évolution neurologique favorable chez les patients avec un rythme initial choquable. Ces résultats supportent donc sans réserve les dernières recommandations internationales qui préconisent la réalisation de ce traitement chez tous les patients ayant initialement un rythme en fibrillation ou tachycardie ventriculaire.



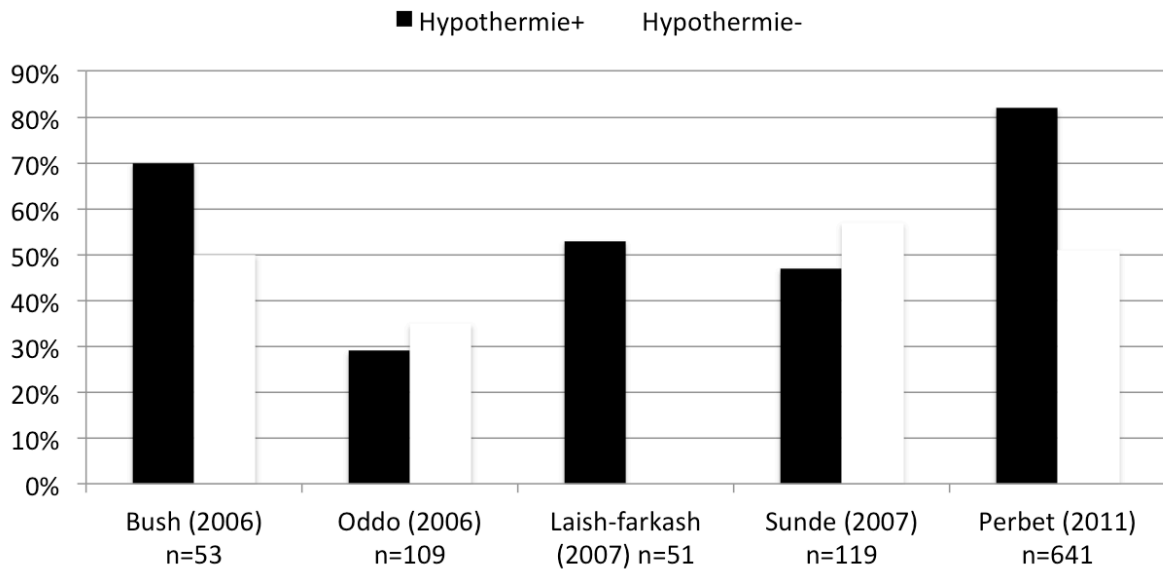
En revanche, nos travaux renforcent le doute sur l'efficacité réelle de ce schéma thérapeutique chez les patients présentant un autre rythme initial, renforçant l'incertitude sur la pratique de l'hypothermie dans ce cadre. Ces résultats ne remettent pas forcément en cause l'effet de l'hypothermie mais ils encouragent fortement la réalisation d'un essai randomisé dans cette situation afin de clarifier son indication chez ce sous-groupe de patients.

## 2) Complications infectieuses

Indépendamment de la situation clinique dans laquelle elle est employée, l'hypothermie thérapeutique est de longue date suspectée de favoriser la survenue des infections. En effet, le refroidissement corporel est associé à une altération des défenses immunitaires dont le mécanisme passe par une diminution des fonctions leucocytaires et une altération de la réponse inflammatoire locale et systémique.

Dans le contexte du syndrome post-arrêt cardiaque, des travaux anciens montraient que la complication la plus fréquente était la pneumopathie infectieuse <sup>105</sup>. Toutefois, la fréquence et l'impact de ces complications sur le devenir restaient encore peu explorés. Dans notre travail, nous avons pu décrire la fréquence et les caractéristiques des infections survenant au décours du traitement par hypothermie. Nous avons montré qu'une infection survient chez près de deux tiers des patients, confirmant que la très grande fréquence de ce type de complications dans ce contexte (Figure 20).

### **Figure 20 : Incidence des infections**



Cependant, l'existence d'une relation causale entre le traitement par hypothermie et le processus infectieux demeurerait ambiguë. En effet, la survenue d'une pneumopathie est un événement classique survenant dans les jours qui suivent la prise en charge d'un arrêt cardiaque, et l'existence d'une relation de cause à effet n'est à ce jour pas complètement claire. Dans notre travail, nous avons cherché à explorer cette relation. Par une analyse multivariée, nous avons souligné le lien entre l'hypothermie et la pneumopathie parmi l'ensemble des autres facteurs susceptibles de jouer un rôle dans l'apparition d'une pneumopathie. En revanche, si nous avons montré que ces pneumopathies allongeaient la durée de ventilation mécanique et les durées de séjour en réanimation, nos travaux suggèrent qu'elles n'ont pas d'impact sur le pronostic vital et neurologique. Ce résultat est à rapprocher de ceux observés récemment au sein d'une large cohorte de survivants traités par hypothermie <sup>106</sup>. Dans ce travail, la fréquence des pneumopathies était également élevée, mais leur survenue au décours de l'ACEH n'avait pas d'influence sur le pronostic à long terme. Ces différents résultats doivent être également interprétés avec précaution : ces études sont observationnelles et ne peuvent pas totalement clarifier l'existence d'une relation causale. De plus, la définition même de pneumopathie peut être variable d'une étude à l'autre et discutable pour certains.

## VII. Limites de nos travaux

Les données issues de nos travaux sont bien entendu critiquables sur certains points. En premier lieu, le dessin observationnel du travail ne permet pas d'atteindre un niveau de preuve suffisant pour affirmer l'existence d'un lien de cause à effet entre les événements analysés et le pronostic de ces patients. Toutefois, dans ce domaine, les études sont particulièrement difficiles à mettre en œuvre tant les handicaps sur le terrain peuvent être importants<sup>107</sup>. Différentes méthodes peuvent être proposées pour palier les limites du dessin observationnel telles que les scores de propensité, les cohortes de validation ou la constitution de groupes « match/control » pour vérifier la validité des résultats. Ces méthodes alternatives ont été mises en œuvre chaque fois que possible au cours de ce projet afin d'apporter une meilleure robustesse aux résultats. Ainsi, nous avons systématiquement utilisé le score de propensité, notamment pour évaluer l'effet de l'hypothermie<sup>53 108</sup>. Nous avons également utilisé des méthodes de « matching » pour l'évaluation des interventions sur le pronostic à long terme (cf infra<sup>109</sup>). Enfin, différentes analyses de sensibilité ont été réalisées afin de renforcer davantage nos résultats. Toutefois, il apparaît clairement nécessaire de mettre en œuvre des études randomisées de bonne qualité pour vérifier la validité des hypothèses soulevées par nos résultats.

Le deuxième écueil est inhérent à la durée de constitution de la cohorte utilisée. Ce type d'étude requiert le plus souvent un grand nombre de patients afin d'obtenir une puissance suffisante permettant la mise en évidence une association significative ou la construction de modèle multivarié, essentiel dans le cas présent. Par conséquent, la constitution d'une telle cohorte pour étudier l'effet d'une intervention en cours d'implémentation, telle que l'hypothermie, peut prendre plusieurs années. Cette durée peut générer des biais tant les modifications des profils de patients ou le mode de prise en charge peut varier au cours de la même période. Il s'agit là d'un des défauts principaux des cohortes historiques. Ces aspects ont été explorés pour nos études dans des analyses séparées. Chaque fois que cela était possible, les associations d'intérêt ont été re-testées, soit en ajustant sur l'année ou la période, soit en stratifiant sur une unité de temps. D'autres techniques plus élaborées existent pour tenter de palier ce problème, comme la régression segmentaire<sup>110</sup> que nous avons utilisée récemment pour un autre travail<sup>111</sup>. D'autre part, le profil des patients peut se modifier au cours du temps. Cependant, nous n'avons pas observé de variations majeures sur les caractéristiques cliniques des patients, ni sur la prise en charge initiale (en particulier concernant les délais de réanimation). En revanche, nous avons pu observer une tendance à un

vieillesse de la population prise en charge et à une augmentation de la proportion des rythmes non choquables initiaux. Toutefois, en l'absence d'interaction et devant la stabilité de nos résultats après ajustement, nous n'avons pas réalisé d'analyses additionnelles. Pour ce qui est de l'influence de l'exploration coronarographique initiale, les données n'étaient disponibles que pour une partie de la population. Une analyse restreinte à ce sous-groupe ne montrait pas de variation de fréquence ni en nombre de coronarographies, ni en nombre d'angioplasties. Devant la croissance pérenne de notre cohorte, ces modifications qui peuvent avoir leur importance en terme de santé publique, pourraient cependant donner lieu à l'avenir à d'autres projets de recherche.

Notre cohorte est monocentrique. Les résultats décrits ne peuvent être considérés comme généralisables à l'ensemble des équipes prenant en charge les patients victimes d'ACR. En effet, comme en témoigne le taux élevé d'implémentation de l'hypothermie thérapeutique, le centre de l'hôpital Cochin possède une expérience importante dans la prise en charge particulière de ces patients et peut offrir, grâce à son plateau technique, une stratégie interventionnelle et thérapeutique optimale.

Enfin, nous avons restreint notre évaluation à un critère de jugement précoce (hospitalisation initiale) et aucune conclusion ne saurait être tirée de ces travaux sur l'influence de ces interventions précoces sur le devenir à moyen ou à long terme, ce qui est potentiellement dommageable. Ceci devrait être tout particulièrement s'appliquer pour l'hypothermie thérapeutique, dont l'action pourrait avoir un effet prolongé dans le temps. En effet, les fonctions neurologiques après des dommages cérébraux sembleraient évoluer sur plusieurs semaines voire plusieurs mois<sup>112 113</sup> (Figure 21).

**Figure 21 : Evolution des fonctions neurologiques en fonction du temps après un arrêt cardiaque <sup>114</sup>**

## **VIII. PERSPECTIVES : pronostic à long terme**

### **A. Cohorte de survivants : Seattle et King County, Washington, USA**

#### 1) Position du problème

Au-delà de la phase hospitalière initiale, les données issues de la littérature sont peu nombreuses concernant le pronostic à plus long terme des patients victimes d'AC. Pourtant, ces données de survie à plus long terme sont cruciales en terme de santé publique, et pourraient en particulier permettre une meilleure allocation des ressources ayant pour objectif l'amélioration du pronostic. Seuls quelques auteurs ont tenté de décrire le devenir de ces patients. Ainsi, en 2003, l'équipe de Bunch (Mayo Clinic, Minnesota, USA) a pour la première fois décrit le pronostic des patients victimes d'ACR, et l'a comparé d'une part à une population-contrôle appariée, et d'autre part à la population générale américaine (figure 22) <sup>115</sup>. Les résultats de cette étude étaient particulièrement intéressants, car les auteurs rapportaient une survie à long terme similaire entre les survivants d'ACR et la sujets contrôles (appariés sur les mêmes facteurs de risque cardiovasculaires). Toutefois, l'analyse était restreinte à un petit effectif (79 patients), et surtout très sélectionnée (patients initialement en fibrillation ventriculaire), portant sur un sous-groupe ayant théoriquement le pronostic le moins péjoratif.

**Figure 22 : Evolution de la survie des patients victimes d'ACEH comparée à celle d'une population contrôle et de la population générale américaine<sup>115</sup>**

Parallèlement, une étude sur une large cohorte de patients issue du registre historique de Seattle (Washington, USA) a porté sur les patients sortis vivants de l'hôpital au décours d'un ACR<sup>116</sup>. Le principal résultat de ce travail consistait en l'amélioration progressive de la survie de ces patients observée au cours du temps. Si cette étude portait sur un nombre important de sujets (plus de 2000) et si elle a permis une analyse plus fine de l'effet période, les critères d'inclusions étaient cependant sélectif, restreignant l'analyse aux patients avec une étiologie primitivement cardiaque de l'ACR (excluant de fait les autres sous-groupes de moins bon pronostic). D'autre part, l'analyse n'allait pas au-delà de l'année 2001, excluant *de facto* les progrès potentiels réalisés ces dernières années concernant la prise en charge en phase post-ACR (essentiellement coronarographie et hypothermie thérapeutique) (Figure 23).

**Figure 23 : Tendances temporelles de la survie des ACEH dans la population de Seattle <sup>116</sup>**

De la même façon, les modifications récemment rapportées concernant l'épidémiologie de l'ACR, avec notamment la majoration de la proportion des étiologies primaires non cardiaques et des rythmes initiaux non choquables, nous pousse à une réflexion toute particulière sur ces sous-groupes de patients. Plusieurs auteurs ont effectivement observé une augmentation de la proportion des patients victimes d'ACR non choquables (Figure 24). Ainsi, sur la population de Seattle et King County, non seulement le nombre d'ACR avec un rythme initial choquable décroît progressivement depuis maintenant une quarantaine d'année<sup>19</sup> mais leur proportion parmi les ACR traités diminue également significativement en faveur des rythmes non choquables passant ainsi de 59% à la fin des années 1970 à seulement 44% au début des années 2000<sup>117</sup>.

**Figure 24 : Variation des effectifs d'ACEH avec un rythme choquable au cours du temps (population de Seattle)<sup>19</sup>**

Plusieurs hypothèses spéculatives sont avancées pour expliquer ce phénomène même si à l'heure actuelle aucune théorie n'est réellement validée. La première explication repose sur une meilleure prise en charge des patients ayant des facteurs de risque ou des maladies cardio-vasculaires grâce aux progrès ces dernières années en terme de prévention et aux options thérapeutiques dans ce domaine. D'autre part, l'amélioration concomitante de la prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aigüe laisse supposer que les délais se raccourcissent, diminuant ainsi le risque de mort subite. Certains avancent également l'idée que les patients présentant un rythme non choquable initial sont plus fréquents car certains patients issus de sous-groupes réputés de pronostic plus péjoratifs (temps de réponse, âge,...) bénéficieraient ces dernières années d'une plus grande attention et donc d'une meilleure prise en charge initiale. Ce phénomène a pu être vérifié dans d'autres travaux<sup>118-120</sup>, soulignant à nouveau l'importance de s'intéresser à ces sous -groupes de patients.

Certaines publications suggèrent que non seulement la proportion de ces patients non choquables est en augmentation constante, mais que la survie de ces patients est désormais substantielle. L'étude de Kuisma et coll. publiée en 1997 indique ainsi que les patients ayant initialement une cause primaire de l'ACR pourrait représenter 25% des patients pour qui une réanimation initiale a été réalisée avec succès<sup>121-123</sup>. Ces variations épidémiologiques des caractéristiques des patients pourraient à terme soulever des questions importantes sur la prise en charge thérapeutique de ces patients, à la fois pendant la réanimation initiale (« chest compression-only »<sup>52 124</sup>) et hospitalière (hypothermie thérapeutique<sup>53</sup>).

Pour finir, le développement de stratégies interventionnelles en post-ACR telles que l'exploration coronaire précoce ou l'hypothermie thérapeutique implique une évaluation de ces procédures non seulement à court terme mais aussi à moyen et long terme. Si certains travaux ont été réalisés dans cet objectif, les effectifs sont le plus souvent limités, la population sélectionnée ou le suivi restreint. Ainsi, pour la coronarographie, une seule étude à ce jour est disponible, portant sur une cohorte substantielle (n=186) et bien décrite<sup>48</sup>. Les résultats sont surprenants, tant le pronostic à 6 mois paraît excellent pour les patients victimes d'ACR et ayant bénéficié d'une coronarographie. Toutefois, cette population était également très sélectionnée puisque n'étaient inclus que les patients ayant présenté initialement un rythme choquable et d'autre part une étiologie présumée ischémique (Figure 25). Très peu de travaux se sont intéressés à ce jour à l'influence de l'hypothermie à terme. La raison principale est l'implémentation récente et progressive de cette intervention.

**Figure 25: Evolution de la survie à 6 mois de patients victimes d'ACEH avec STEMI initial et ayant bénéficié d'une coronarographie immédiate<sup>48</sup>**

Au total, deux questions supplémentaires nous apparaissent importantes :

- Quelle est la survie à long terme des patients victimes d'ACR ? Quelle est la qualité de cette survie, en fonction des populations notamment pour les sous groupes de patients réputés de mauvais pronostic (étiologie non cardiaque et rythme non choquable) ?
- Quelle est l'influence à long terme des interventions thérapeutiques réalisées à la phase aiguë (coronarographie immédiate et/ou l'hypothermie thérapeutique) ?

## 2) Méthode

Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé un premier travail portant sur une cohorte de patients nord-américains survivants d'ACR. Cette cohorte était constituée par tous les patients victimes d'un ACR non traumatique de plus de 18 ans sortant vivants de l'hôpital entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2001 et le 31 Décembre 2009 dans une région urbaine et rurale large de plus de 5000 km<sup>2</sup> couvrant Seattle et le King County. Comme en France, les services pré-hospitaliers américains comportent eux aussi deux niveaux de prise en charge, qui suivent les mêmes recommandations internationales de traitement : Basic Life Support (les premiers secours) et Advanced Life Support (les paramedics)<sup>125</sup>.

Cette cohorte inclut exhaustivement l'ensemble des patients sortis vivants d'un des 14 hôpitaux receveurs de la région qui inclut chacun un centre de coronarographie et des services de réanimation. L'ensemble des données a été collecté à partir des rapports pré-hospitaliers mais aussi des comptes rendus d'hospitalisation. Le devenir à long terme a été déterminé en aveugle des caractéristiques ou des éventuelles interventions des patients. Le statut vital a été recherché à la date de point du 31 décembre 2010, à travers les registres de décès nationaux et le registre de certificats de l'état de Washington.

L'analyse de survie utilise dans cette cohorte la méthode de Kaplan Meier pour la construction des courbes permettant une évaluation des taux de survie à 1, 5 et 10 ans. La comparaison de ces courbes utilise le test du log-rank et log-rank stratifié. La prise en compte des facteurs de confusion lors de l'évaluation des interventions sur le long terme a requis l'utilisation de la régression de Cox. Des variations des modèles d'ajustement (notamment sur l'année d'inclusion ou l'état neurologique à la sortie d'hospitalisation), ainsi qu'une troncature après 5 ans de suivi (afin de prendre en compte l'implémentation de l'hypothermie) ont été réalisées afin de consolider nos résultats. De la même manière, des analyses en sous-groupes estimant des facteurs d'interaction entre paramètre deux à deux, ainsi que la stratification sur l'aspect ECG (sus décalage ST ou non) et sur l'aspect immédiate ou tardive de la coronarographie (avant ou après la 6ème heure) sont venues compléter les résultats. Enfin, pour tenter de palier les limites du dessin observationnel d'une étude visant à évaluer des interventions, une approche méthodologique de « counter-matching »<sup>126</sup> a permis de créer des paires de patients identiques (appariés sur leurs caractéristiques) avec le même risque au temps t, et ayant ou non bénéficié de l'intervention testée.

### 3) Survie globale et rôle du rythme initial ou de l'étiologie primaire (Annexe 8)

Au cours de la période étudiée (2001-2009), 6742 ACR ont été observés à Seattle et dans le King County. Parmi eux, 5958 ont rencontré les critères d'inclusions définis au préalable. Seuls 1001 (17%) ont bénéficié d'une réanimation initiale avec succès et sont sortis vivants de l'hôpital. Dans cette population de survivants, 313/1001 (31%) avaient initialement un rythme non choquable, et 210/1001 (21%) présentaient une cause de l'ACR non cardiologique (Figure 26).

#### **Figure 26: Flow-chart**



Dans cette population, la proportion de patients sortis vivants d'hospitalisation présentant une étiologie non cardiaque tendaient à augmenter au cours du temps ( $p=0,15$ ), tandis que le pourcentage de ceux chez qui un rythme non choquable avait été observé initialement s'est significativement accru au cours du temps ( $p=0,02$ ) (Figure 27).

**Figure 27 : Evolution des proportions de patients survivants d'ACEH selon l'étiologie et de le rythme initial au cours du temps**

Au cours du suivi, 348 événements ont été observés : 102 décès dans le groupe des patients ayant une étiologie non cardiaque, et 162 dans le groupe de patients ayant un rythme initial non choquable. Si les taux de survie de ces deux sous-groupes étaient significativement plus faibles comparées respectivement au groupe avec étiologie cardiaque et rythme choquable (log-rank  $p<0,001$  pour chacun des sous groupes), leur survie à long terme restait substantielle. Ainsi, 72% était encore vivants à un an et 45% pour les patients ayant une étiologie non cardiaque. De même, le taux de survie était de 68% à un an et 43% à 5 ans pour les patients présentant un rythme non choquable (Figure 29).

**Figure 29: Survie à long terme des patients victimes d'ACEH en fonction de l'étiologie et du rythme initial**

- 4) Influence des interventions hospitalières sur le long terme  
(Annexe 9)

A partir de cette cohorte de survivants ainsi constituée, nous avons étudié le rôle des interventions hospitalières précoces sur le pronostic à long terme. Ainsi, sur les 1001 survivants sortis de l'hôpital, 384/1001 (38.4%) patients avaient bénéficié d'une coronarographie tandis que l'hypothermie thérapeutique a été réalisée chez 241/941 (25.6%) patients. La survie à 5 ans était de 78.7% pour les patients traités par une angioplastie vs. 54.4% pour les autres et 77.5% pour ceux qui ont reçus HT vs. 60.4% pour les autres (respectivement  $p < 0.001$ ). Après stratification par stratégie thérapeutique (coronarographie seule, hypothermie seule, les deux stratégies combinées et aucun des traitements), il existait des différences significatives entre chaque sous groupe de traitement (log-rank strat  $p < 0.001$ ) (Figure 29).

### **Figure 29 : Survie globale en fonction de la stratégie thérapeutique**

Après ajustement sur les différents facteurs de confusion, l'angioplastie immédiate était associée avec une meilleure survie (HR=0.46 [0.34-0.61],  $p < 0.001$ ). De même, l'HT constituait un facteur pronostic indépendant et associée avec la survie (HR= 0.70 [0.50-0.97],  $p = 0.04$ ). Plusieurs modèles multivariés ont été réalisés avec des résultats similaires. Aucun facteur d'interaction n'a été observé. La cohorte nichée de counter-matching ainsi que le score de propensité ont également retrouvé des résultats significatifs en faveur de l'hypothermie thérapeutique et de l'angioplastie immédiate (Table 10).

**Table 10 : Modèle multivarié associant les interventions thérapeutique et la mortalité**

	<b>Hazard Ratio</b>	<b>Intervalle de Confiance 95%</b>	<b>p</b>
<b>MODELE 1</b>			
Angioplastie immédiate	0.33	(0.26-0.43)	<0.001
Hypothermie Thérapeutique	0.68	(0.49-0.94)	0.02
Défibrillateur Implantable	0.51	(0.40-0.66)	<0.001
<b>MODELE 2</b>			
Angioplastie immédiate	0.38	(0.29-0.51)	<0.001
Hypothermie Thérapeutique	0.70	(0.50-0.97)	0.03
Défibrillateur Implantable	0.61	(0.45-0.82)	0.002
<b>MODELE 3</b>			
Angioplastie immédiate	0.46	(0.34-0.61)	<0.001
Hypothermie Thérapeutique	0.70	(0.50-0.98)	0.04
Défibrillateur Implantable	0.54	(0.40-0.73)	<0.001
<b>MODELE 4</b>			
Angioplastie immédiate	0.51	(0.37-0.69)	<0.001
Hypothermie Thérapeutique	0.65	(0.46-0.91)	0.01
Défibrillateur Implantable	0.68	(0.49-0.94)	0.02
<b>MODELE 5</b>			
Angioplastie immédiate	0.53	(0.39-0.72)	<0.001
Hypothermie Thérapeutique	0.67	(0.46-0.97)	0.04
Défibrillateur Implantable	0.68	(0.49-0.94)	0.02
<b>MODELE 6</b>			
Angioplastie immédiate	0.55	(0.40-0.76)	<0.001
Hypothermie Thérapeutique	0.67	(0.47-0.95)	0.02
Défibrillateur Implantable	0.55	(0.39-0.76)	0.001

Analyse restreinte aux patients sédatisés

Modèle 1 : ajusté sur âge et sexe

Modèle 2 : ajusté sur âge, sexe, rythme initial, étiologie, lieu de l'AC, présence d'un témoin, RCP par témoin et temps de réponse des secours

Modèle 3 : ajusté sur âge, sexe, rythme initial, étiologie, lieu de l'AC, présence d'un témoin, RCP par témoin, temps de réponse, facteur de risque (diabète, dyslipidémie, tabac, hypertension, cardiomyopathie, cardiopathie ischémique)

Modèle 4 : Modèle 3 ajusté sur le score CPC à la sortie de l'hôpital

Modèle 5 : Modèle 4 ajusté sur l'année d'entrée dans la cohorte

Modèle 6 : Modèle 4 restreinte à 5 ans de suivi

## 5) Discussion

### a. Rôle de l'étiologie et du rythme cardiaque initial

Globalement, le pronostic à moyen et long terme des patients victimes d'ACR est peu décrit dans la littérature. Pourtant, les données relatives au devenir de ces patients constituent un enjeu de santé publique majeure en terme évident économique mais aussi en allocation de ressources. D'une part, les modifications temporelles observées des caractéristiques nous poussent à nous intéresser au devenir de certains sous groupes de patients. D'autre part l'évolution de la prise en charge de ces patients en particulier par la standardisation des interventions hospitalières en phase post-ACR implique une évaluation de ces techniques sur le moyen et long terme.

Dans nos travaux, nous montrons qu'à 5 ans de l'événement initial, le taux de survie de ces patients atteint 64% chez les patients survivants. Ces résultats sont encourageants et constituent à notre connaissance les seules données actuelles disponibles en la matière dans la littérature. Grâce à cette cohorte, nous confirmons les données issues de la prise en charge pré-hospitalière<sup>19 117</sup>, en montrant que la proportion de ces deux sous-groupes (cause non cardiaque et rythme non choquable) tend à augmenter au cours de la dernière décennie, se répercutant mécaniquement sur les proportions de patients sortant vivants de l'hôpital. D'autre part, la survie à long terme est certes plus faible que les sous groupes de meilleurs pronostics (telles que les étiologies cardiaques ou les rythme choquables) mais elle reste substantielle avec près de la moitié des patients survivants à 5 ans. De plus, il est important de noter que la moyenne d'âge de nos patients dans cette cohorte est de 61 ans. Même si nous ne connaissons pas réellement l'état neurologique et fonctionnel de ces patients (seul le statut vital était disponible), ces taux de survie sont tout à fait comparables à d'autres

situations cliniques telles que l'accident vasculaire cérébral<sup>127</sup> et meilleurs que celles des patients âgés hospitalisés en réanimation et ayant nécessité un traitement lourd par ventilation mécanique<sup>128</sup>.

Ces deux phénomènes combinés (augmentation du nombre de ces patients et survie appréciable) engendrent une réflexion toute particulière sur la prise en charge de ces patients. Les difficultés liées au profil souvent hétérogène des patients et à la complexité des différents mécanismes sous-jacents ne doivent pas masquer les aspects éthiques et de santé publique qui entourent la prise en charge de ces patients. En effet, jusqu'à présent, la plupart des études concernant les thérapies pré- et intra-hospitalières avaient tendance à exclure ces patients des analyses. De plus, le devenir de ces patients était considéré de longue date comme très péjoratif, et peu d'études s'étaient en réalité penché sur la question. Ainsi, les sujets de recherche actuels soulignent les différences potentielles d'effet des thérapeutiques : ventilation et oxygénation pour les étiologies cardiaques vs. non cardiaque, hypothermie chez les patients en rythme choquables vs. non choquables. Il est certainement nécessaire d'encourager les projets de recherche dans ce domaine, propres à étudier de manière plus spécifique ces sous-groupes de patients.

#### b. Rôle des interventions hospitalières

Si les interventions hospitalières (coronarographie, hypothermie thérapeutique) ont fait leur preuve dans certains sous groupe sur le devenir immédiat, leur effet à moyen ou long terme est méconnu en particulier pour la coronarographie ou l'hypothermie induite. En effet, la littérature est limitée soit par les effectifs étudiés empêchant tout ajustement, soit par le suivi (en général quelques mois). Pourtant l'évaluation à terme de ces interventions constitue en soit également un élément de validation quant à leur bénéfice.

Nos résultats semblent robustes et univoques pour l'ensemble des interventions hospitalières au décours de l'ACR.

L'intérêt de la coronarographie immédiate (réalisée dans les 6 heures suivant l'ACR) montre un effet protecteur sur le long terme. Cette association n'est pourtant pas si surprenante connaissant d'une part les bénéfices engendrés par la reperfusion sur le syndrome post-ACR, préservant la fonction myocardique et en traitant la cause initiale<sup>9</sup>. D'autre part l'effet de la reperfusion immédiate sur la survie dans cette situation n'est

finalement que l'extension des conclusions déjà validées dans l'infarctus du myocarde à la phase aiguë<sup>63 129 130</sup>. Toutefois, il s'agit à notre connaissance du premier résultat en cours de publication sur une aussi grosse cohorte dans le cadre de l'ACR. Il est intéressant de noter en rapport avec nos précédents travaux que cette association est également positive et significative dans le sous groupe des patients ne présentant pas un sus décalage ST initialement. Ces résultats additionnels concourent à alimenter le débat déjà explicité sur la pertinence de la coronarographie immédiate chez les patients présentant un autre aspect ECG-post RACS qu'un sus décalage ST<sup>51 54 55 131</sup>.

L'hypothermie induite était également associée de manière indépendante avec un meilleur pronostic à long terme. L'absence de données antérieure dans cette situation nous oblige à réserver d'éventuelles explications. Toutefois, nous savons qu'une hypothermie induite précocement à un effet bénéfique sur la limitation du phénomène d'ischémie/reperfusion et sur les dommages cérébraux sub-conséquents. D'autres part, plusieurs études antérieures suggèrent un effet prolongé dans la récupération neurologique au décours des dommages cellulaires cérébraux occasionnés lors de l'ACR<sup>132 133</sup>. Comptes tenus de ces éléments, une des hypothèses pouvant expliquer notre résultat est l'effet supposé prolongé que pourrait avoir l'hypothermie induite en phase aiguë sur la phase plus tardive de récupération neurologique<sup>114</sup>. Toutefois, ces résultats devront être confrontés à d'autres études à la fois physiopathologiques mais aussi randomisées avant d'être confirmés.

### c. Limites

Ces résultats ne concernent qu'une communauté et ne sont pas généralisables même si l'exhaustivité des données est garantie. En effet, l'expérience et l'organisation des services d'urgences de Seattle et du King County en particulier dans le domaine de l'ACR remontent à plus de quarante ans. De plus ses programmes spécifiques de formation, d'éducation et de recherche impliquant à la fois la population ainsi que l'ensemble des services médicaux et para-médicaux de la région en fait également une entité particulière aux Etats-Unis<sup>134</sup>. L'ensemble de ces éléments ne peut permettre à nos résultats d'être entièrement transposables. Toutefois, à titre comparatif, les taux de survie des sous groupes « choquables » et « étiologie cardiaque » étaient similaires dans les quelques études antérieures<sup>76 77</sup>.

Les étiologies cardiaques et non cardiaques sont souvent difficiles à déterminer. Toutefois, nous disposons ici de données issues de diverses sources à la fois des rapports pré-hospitaliers mais aussi hospitaliers. Les erreurs de classification sont donc possibles

même si elle seraient de nature « non-différentielles » et donc pourraient être à l'origine d'une diminution d'effet (des différences pronostiques entre les sous groupes).

La taille de nos effectifs ne nous permettait pas de stratifier nos analyses en fonction du type d'étiologie non cardiaque. Or nous savons que les différences pronostiques peuvent être extrême en fonction des mécanismes sous-jacents. Par exemple, l'ACR d'origine neurologique (par un accident vasculaire cérébral) a un pronostic dramatique alors que certaines étiologies comme par exemple le choc anaphylactique a un devenir plus optimiste. De telles analyses secondaires pourraient être très utiles pour une meilleure connaissance et permettrait une identification de groupes « cibles » améliorant ainsi la pratique clinique mais elles nécessiteraient des cohortes aux effectifs infiniment plus grands.

Le biais de sélection représente une nouvelle fois une limite de notre design observationnel. Pourtant il représente un obstacle particulièrement important lorsqu'il s'agit d'une évaluation d'intervention. En effet, l'indication des interventions reste très ciblée. De manière intéressante nous avons comparé nos populations traitées entre cette cohorte et la cohorte parisienne mettant en évidence de grandes disparités (implémentation de l'hypothermie moins importante, indication de la coronarographie beaucoup plus stricte). Toutefois, nous avons réalisé des efforts spécifiquement dans notre méthodologie afin de limiter ce biais. Des analyses de sensibilité ont utilisé de multiples modèles multivariés afin de rendre nos associations plus robustes. Une approche par appariement complète nos résultats afin de souligner la force de nos résultats. Mais là encore, seule une étude randomisée bien construite pourrait avoir gage d'évidence.

Certains pourraient nous reprocher également l'absence de données satellites tels que les traitements à visée cardiologiques administrés dans le même temps que les procédures. Toutefois, nous avons ajusté d'une part nos résultats sur les données démographiques et précliniques, incluant notamment les notions de cardiomyopathie congestive, d'insuffisance cardiaque ou de maladies coronariennes. D'autre part, nous avons réalisé des analyses supplémentaires intégrant les fonctions cardiaques, reflétés par les fractions d'éjection au moment de la prise en charge et à distance de l'événement sans noter de modification de l'association.

Enfin le devenir pronostic à long terme était limité au statut vital sans connaissance de l'évolution neurologique des patients. Ces données paraissent pourtant cruciales notamment dans l'évaluation des interventions (hypothermie) mais les études existantes sont peu nombreuses, de mauvaise qualité et contradictoires. Une meilleure

approche serait effectivement d'utiliser ces paramètres comme critère de jugement plutôt que le simple statut vital.

## **B. Les défis à venir**

- 1) Evaluation de l'état neurologique et qualité de vie sur le long terme : projet de création d'une cohorte prospective régionale Ile de France

Si de nombreuses études se sont penchées sur la mortalité à court et à moyen terme, très peu d'études (notamment en France) ont évalué le pronostic fonctionnel, cardiologique et neurologique, des sujets victimes d'ACEH. Ces études portent en général sur des sous groupes sélectionnés sur leur bon pronostic (fibrillation ventriculaire ayant reçu un choc électrique), sont souvent de taille réduite (<100 cas) et disposent d'un recul assez limité (1 an en général). La majorité de ces études a également été menée avant la large diffusion (depuis 2003 en France) de l'hypothermie thérapeutique induite, qui a considérablement modifié le pronostic de certains de ces patients. Au total, ces éléments limitent la généralisation des résultats antérieurs. Enfin, les données disponibles ne permettent pas de connaître l'incidence des récives d'évènements morbides, notamment cardiovasculaires, chez les survivants d'arrêt cardiaque.

La constitution et le suivi régulier d'une cohorte régionale prospective de survivants d'ACEH pourraient permettre d'améliorer l'état des connaissances sur le pronostic à moyen et long terme de ces patients. Le suivi de cette cohorte permettrait de recueillir les données épidémiologiques indispensables à l'évaluation de l'impact des programmes de santé publique mis en place pour améliorer la survie et le pronostic fonctionnel de ces patients. Elle permettrait également de mieux quantifier les besoins concernant la prise en charge des patients survivants avec des séquelles lourdes, dépendants de structures de vies spécialisées.



Le critère de jugement principal sera le statut vital, et l'état neurologique évalué à partir d'une échelle de performance adaptée (Cerebral Performance Categories scale). Les critères de jugement secondaires seront la qualité de vie du patient (score SF-36), son état fonctionnel global et son degré d'autonomie (échelle Overall Performance Categories, échelle ADL de Katz). Le recueil portera également sur des données socio-économiques (activité professionnelle, dépendance et recours à des aides, traitements au long cours, ré-hospitalisation), ainsi que sur la survenue ou la récurrence d'événements cardiovasculaires et neurologiques.

Pour les patients survivants à l'hospitalisation, les données relatives à leur lieu de naissance ainsi que toutes les formes de coordonnées disponibles du patient ou de ses proches (téléphone, adresse postale et électronique, coordonnées du(es) médecin(s) référent(s)) seront recherchées afin de permettre la mise en place d'un système de suivi pérenne à la sortie de la réanimation puis de l'hôpital. Ce suivi sera effectué à distance par interview téléphonique des sujets ou de leurs proches. L'interview téléphonique sera standardisée et réalisée par le TEC recruté, qui aura au préalable été formé au recueil téléphonique de ce type de données par les membres du groupe Famiréa, partenaire du projet et qui a l'expérience de ces techniques d'entretiens téléphoniques. Tout au long du projet, un médecin expérimenté, membre du Centre d'Expertise Mort Subite supervisera et complètera l'interview si nécessaire. Il s'agira de la première étude d'envergure en France disposant de la taille et des données nécessaires pour décrire la survie à moyen et long terme des victimes d'ACEH, ainsi que le pronostic à moyen (et long terme) cardiologique, neurologique et fonctionnel des survivants. Actuellement les études sur la survie de ces patients à long terme sont rares et limitées à des populations sélectionnées.

Ce projet s'inscrit dans une stratégie globale de la prise en charge des patients victimes d'ACEH dans une large population.

- La création d'une cohorte régionale multicentrique et prospective des survivants d'ACEH et de leur suivi permettra de décrire des tendances séculaires (évolutives) et d'étudier les variabilités des caractéristiques de cette population (épidémiologiques et critères initiaux de prise en charge).
- Ce registre prospectif représentera une source riche en informations combinant données initiales et à distance et permettant l'identification de facteurs pronostiques et évolutifs des patients victimes d'ACEH. Ainsi, la mise en évidence de tels facteurs prédictifs constitue un enjeu majeur pour les équipes cliniques leur permettant d'adapter la prise en charge de ces patients, initiale et au long cours. La mise à

disposition de ces données sur le long terme permettra également le cas échéant de mesurer l'impact de nouvelles stratégies de prise en charge pré- ou intra-hospitalière comme l'hypothermie thérapeutique largement diffusée en France depuis 2003. Ces informations pronostiques sont ainsi cruciales pour le patient et sa famille.

- Par ailleurs, l'accès à ces données spécifiques issues d'une large population pourra permettre l'évaluation sur le long terme des stratégies de santé publique pour cette pathologie. Des conséquences sur le plan de l'éducation citoyenne sont ainsi attendues dans la mesure où des données préliminaires montrent que la prise en charge initiale (« appeler, masser, défibriller ») constitue un des éléments cruciaux en termes de pronostic vital et neurologique.

Au total, en partant d'un système de suivi pré- et intra-hospitalier de l'arrêt cardiaque extra-hospitalier déjà opérationnel sur un site expert (Cochin), cette étude permettrait d'étendre ce système à la surveillance du pronostic à moyen et long terme des patients sortis vivants de la réanimation.

2) Cibler les indications des interventions : essai randomisé de l'hypothermie thérapeutique chez les patients ayant initialement un rythme non choquable (Projet d'essai multicentrique randomisé Hypocrat)

L'efficacité d'une séquence de 24 heures d'hypothermie thérapeutique (HT) sur le pronostic neurologique a été largement montrée chez les victimes d'arrêt cardiaque (AC) découvertes en fibrillation ou tachycardie ventriculaire (FV/TV). En revanche, l'effet de ce traitement chez les victimes d'AC découvertes en rythme dit « non choquable » (asystolie ou rythme sans pouls) est incertain. Aucune étude randomisée méthodologiquement satisfaisante n'a testé son effet dans cette population, et les données comparatives rétrospectives montrent des résultats contradictoires. Chez les patients réanimés d'un AC et découverts en rythme dit « non choquable », l'une des deux modalités de traitement, HT (32 à 34°C pendant 24 heures) ou maintien d'une normothermie (36,5-37,5°C), pourrait être associée à une amélioration du pronostic vital et neurologique.

Cet essai sera multicentrique, randomisé, contrôlé, testant la différence d'effet de l'hypothermie par rapport à la normothermie concernant 20 à 25 centres associant SAMU et services de réanimation partenaires. Les critères d'inclusion sont : AC extra- ou

intra-hospitalier, avec reprise d'activité circulatoire spontanée, âge supérieur à 18 ans, rythme initial en asystolie, rythme sans pouls ou tout autre rythme « non choquable » comme premier rythme enregistré avec un délai collapsus - reprise d'activité circulatoire (RACS) inférieur à 60 minutes et persistance d'un coma après RACS avec Score de Glasgow < 7 à l'inclusion. Il s'agit d'une étude de soins courants évaluant des traitements habituels, conformes aux recommandations internationales, dans les deux bras.

Dans le bras HT, la température sera maintenue entre 32 et 34°C le plus tôt possible et pendant 24 heures, puis réchauffement progressif (0,3°C/heure) et maintien d'une température comprise entre 36,5 et 37,5°C pendant 48 heures. Tandis que dans le bras normothermie, la température sera maintenue entre 36,5 et 37,5°C pendant les 72 premières heures.

Le critère de jugement principal sera le pourcentage de patients atteignant un niveau 1 ou 2 sur l'échelle Pittsburgh CPC dans chaque groupe à J 90. Les critères secondaires sont la répartition des patients de chaque groupe dans l'échelle CPC à J30, J9 ; la mortalité en réanimation ; mortalité hospitalière, à J30, J90 et les effets secondaires et événements inattendus (incluant notamment les événements infectieux).

Les analyses seront stratifiées sur le caractère extra- ou intra-hospitalier de l'AC et sur le lieu extra- ou intra-hospitalier de la randomisation. L'objectif de cet essai serait une proportion de patients atteignant le critère de jugement principal passant de 17% à 24% dans l'un des 2 bras de traitement. Le test sera bilatéral avec un risque alpha à 5% et une puissance de 85%, 1168 patients (584 x 2) sont nécessaires. La durée de participation est de 90 jours et la durée de l'étude évaluée à 3 ans (inclusions patients : 30 mois, dernier suivi : 33<sup>ème</sup> mois et analyses 3 mois).

## IX. CONCLUSION

La prise en charge de la phase post-arrêt cardiaque fait désormais partie intégrante de la chaîne de survie, dont l'efficacité est associée à une amélioration du pronostic. Les résultats de nos travaux appuient l'intérêt des interventions réalisées à la phase précoce (hypothermie, revascularisation coronaire). Nous avons pu ainsi montrer que le traitement de la cause précipitante de l'ACR par revascularisation coronaire immédiate et systématique permettait de doubler la survie à la sortie de l'hôpital. D'autre part, nous montrons que l'hypothermie thérapeutique est également associée à une évolution neurologique favorable lorsqu'elle est induite chez les patients présentant initialement un rythme choquable. Ces résultats confortent les recommandations internationales sur la prise en charge du syndrome post-arrêt cardiaque et encouragent la poursuite de l'implémentation de ces interventions dans la prise en charge standard de ces patients.

Nos résultats montrent toutefois que l'influence de ces interventions thérapeutiques peut varier en fonction du profil des patients. Ainsi, l'effet de l'hypothermie thérapeutique bénéfique semble se restreindre au groupe des patients avec rythme initial choquable et n'est pas retrouvé chez ceux présentant un autre rythme (asystolie ou dissociation électromécanique). Ceci implique la nécessité de réaliser d'autres travaux afin de déterminer si l'intervention est inefficace dans cette indication ou si le schéma de sa mise en œuvre doit être modifié dans ce contexte particulier.

D'autre part, nos travaux ont pour limite principale le design observationnel. Ainsi, nos conclusions doivent être tempérées et suggèrent la réalisation d'études randomisées futures afin de confirmer nos hypothèses.

L'évaluation de ces interventions hospitalières sur le pronostic à long terme suggère une persistance de l'effet bénéfique de ces thérapeutiques au cours du temps. Si ces effets étaient connus pour l'angioplastie, ils ont été rarement décrits pour l'hypothermie thérapeutique. Ainsi, l'analyse des effets du traitement de la phase post-arrêt cardiaque représente une perspective de recherche à explorer dans l'avenir. Le rôle des interventions hospitalières pendant cette période doit en effet être évalué sur le long terme, à la fois en terme de survie mais aussi d'évolution neurologique et de qualité de vie. Seuls ces derniers critères de jugement pourront affirmer ou non l'intérêt de la pratique de ces interventions en phase aiguë.

## Références

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):e46-e215.
2. Eckstein M, Stratton SJ, Chan LS. Cardiac Arrest Resuscitation Evaluation in Los Angeles: CARE-LA. *Annals of emergency medicine* 2005;45(5):504-9.
3. Lombardi G, Gallagher J, Gennis P. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City. The Pre-Hospital Arrest Survival Evaluation (PHASE) Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1994;271(9):678-83.
4. Becker LB, Ostrander MP, Barrett J, Kondos GT. Outcome of CPR in a large metropolitan area--where are the survivors? *Annals of emergency medicine* 1991;20(4):355-61.
5. Travers AH, Rea TD, Bobrow BJ, Edelson DP, Berg RA, Sayre MR, et al. Part 4: CPR overview: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S676-84.
6. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73(1):29-39.
7. Tomte O, Sjaastad I, Wik L, Kuzovlev A, Eriksen M, Norseng PA, et al. Discriminating the effect of accelerated compression from accelerated decompression during high-impulse CPR in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81(4):488-92.
8. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 2010;3(1):63-81.
9. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79(3):350-79.
10. Safar P, Behringer W, Bottiger BW, Sterz F. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Critical care medicine* 2002;30(4 Suppl):S140-4.
11. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *The British journal of surgery* 1994;81(5):637-47.
12. Geppert A, Zorn G, Delle-Karth G, Koreny M, Siostrzonek P, Heinz G, et al. Plasma concentrations of von Willebrand factor and intracellular adhesion molecule-1 for prediction of outcome after successful cardiopulmonary resuscitation. *Critical care medicine* 2003;31(3):805-11.
13. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 2002;106(5):562-8.
14. Gando S, Tedo I. Increased neutrophil elastase release in patients with cardiopulmonary arrest: role of elastase inhibitor. *Intensive care medicine* 1995;21(8):636-40.
15. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Igarashi M, Nakanishi Y. Platelet activation with massive formation of thromboxane A2 during and after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive care medicine* 1997;23(1):71-6.
16. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Out-of-hospital cardiac arrest increases soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase associated with endothelial injury. *Intensive care medicine* 2000;26(1):38-44.

17. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y. Massive fibrin formation with consecutive impairment of fibrinolysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Thrombosis and haemostasis* 1997;77(2):278-82.
18. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46(1):21-8.
19. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002;288(23):3008-13.
20. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(12):2110-6.
21. Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Critical care medicine* 1988;16(10):942-6.
22. Deantonio HJ, Kaul S, Lerman BB. Reversible myocardial depression in survivors of cardiac arrest. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1990;13(8):982-5.
23. Tang W, Weil MH, Sun S, Gazmuri RJ, Bisera J. Progressive myocardial dysfunction after cardiac resuscitation. *Critical care medicine* 1993;21:1046-50.
24. Gazmuri RJ, Weil MH, Bisera J, Tang W, Fukui M, McKee D. Myocardial dysfunction after successful resuscitation from cardiac arrest. *Critical care medicine* 1996;24(6):992-1000.
25. Gazmuri RJ, Berkowitz M, Cajigas H. Myocardial effects of ventricular fibrillation in the isolated rat heart. *Critical care medicine* 1999;27(8):1542-50.
26. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;28(1):232-40.
27. Meyer RJ, Kern KB, Berg RA, Hilwig RW, Ewy GA. Post-resuscitation right ventricular dysfunction: delineation and treatment with dobutamine. *Resuscitation* 2002;55(2):187-91.
28. Cerchiari EL, Safar P, Klein E, Diven W. Visceral, hematologic and bacteriologic changes and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The visceral post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 1993;25(2):119-36.
29. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA. Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 2004;61(2):199-207.
30. Chang WT, Ma MH, Chien KL, Huang CH, Tsai MS, Shih FY, et al. Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive care medicine* 2007;33(1):88-95.
31. Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Diaz-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, Gomez-Jimenez FJ, et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005;66(2):175-81.
32. Hekimian G, Bagnon T, Thuong M, Monchi M, Dabbane H, Jaby D, et al. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock* 2004;22(2):116-9.
33. Pene F, Hyvernats H, Mallet V, Cariou A, Carli P, Spaulding C, et al. Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive care medicine* 2005;31(5):627-33.
34. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive care medicine* 2004;30(11):2126-8.
35. Cruz J, Jaggi JL, Hoffstad OJ. Cerebral blood flow, vascular resistance, and oxygen metabolism in acute brain trauma: redefining the role of cerebral perfusion pressure? *Critical care medicine* 1995;23(8):1412-7.
36. Bouma GJ, Muizelaar JP. Cerebral blood flow in severe clinical head injury. *New horizons* 1995;3(3):384-94.
37. Buunk G, van der Hoeven JG, Frolich M, Meinders AE. Cerebral vasoconstriction in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest? *Intensive care medicine* 1996;22(11):1191-6.

38. Edgren E, Enblad P, Grenvik A, Lilja A, Valind S, Wiklund L, et al. Cerebral blood flow and metabolism after cardiopulmonary resuscitation. A pathophysiologic and prognostic positron emission tomography pilot study. *Resuscitation* 2003;57(2):161-70.
39. Lemiale V, Huet O, Vigue B, Mathonnet A, Spaulding C, Mira JP, et al. Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. *Resuscitation* 2008;76(1):17-24.
40. Zandbergen EG, de Haan RJ, Reitsma JB, Hijdra A. Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive care medicine* 2003;29(11):1911-5.
41. Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, Laurent I, Dabbane H, Hantala F, et al. Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score. *European heart journal* 2006;27(23):2840-5.
42. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008;118(23):2452-83.
43. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S768-86.
44. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa). *Circulation* 2004;110(21):3385-97.
45. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008;371(9628):1955-69.
46. Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995;92(7):1701-9.
47. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 1997;336(23):1629-33.
48. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;115(11):1354-62.
49. Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Critical care medicine* 2008;36(6):1780-6.
50. Lettieri C, Savonitto S, De Servi S, Guagliumi G, Belli G, Repetto A, et al. Emergency percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest: early and medium-term outcome. *American heart journal* 2009;157(3):569-575 e1.

51. Anyfantakis ZA, Baron G, Aubry P, Himbert D, Feldman LJ, Juliard JM, et al. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *American heart journal* 2009;157(2):312-8.
52. Rea TD, Fahrenbruch C, Culley L, Donohoe RT, Hambly C, Innes J, et al. CPR with chest compression alone or with rescue breathing. *The New England journal of medicine* 2010;363(5):423-33.
53. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pene F, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation* 2011;123(8):877-86.
54. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac ArresT) registry. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2010;3(3):200-7.
55. Sideris G, Voicu S, Dillinger JG, Stratiev V, Logeart D, Broche C, et al. Value of post-resuscitation electrocardiogram in the diagnosis of acute myocardial infarction in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2011;82(9):1148-53.
56. Grubb NR, Fox KA, Cawood P. Resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: implications for cardiac enzyme estimation. *Resuscitation* 1996;33(1):35-41.
57. Mullner M, Sterz F, Binder M, Brunner M, Hirschl MM, Mustafa G, et al. Creatine kinase and creatine kinase-MB release after nontraumatic cardiac arrest. *The American journal of cardiology* 1996;77(8):581-5.
58. Voicu S, Sideris G, Deye N, Dillinger JG, Logeart D, Broche C, et al. Role of cardiac troponin in the diagnosis of acute myocardial infarction in comatose patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2011.
59. Lin CC, Chiu TF, Fang JY, Kuan JT, Chen JC. The influence of cardiopulmonary resuscitation without defibrillation on serum levels of cardiac enzymes: a time course study of out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2006;68(3):343-9.
60. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;106(23):2871-2.
61. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *The New England journal of medicine* 2002;346(26):2047-52.
62. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(12):2065-71.
63. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110(5):588-636.
64. Bottiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glatzer R, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001;357(9268):1583-5.
65. Bottiger BW, Martin E. Thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation and the role of coagulation activation after cardiac arrest. *Current opinion in critical care* 2001;7(3):176-83.
66. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, van Beek CA, Wanger KP, McKnight RD, et al. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *The New England journal of medicine* 2002;346(20):1522-8.
67. Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 2008;359(25):2651-62.
68. Castren M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent JL, Desruelles D, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter



- study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 2010;122(7):729-36.
69. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation* 2010;122(7):737-42.
  70. Stub D, Bernard S, Duffy SJ, Kaye DM. Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation* 2011;123(13):1428-35.
  71. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2007;51(2):137-42.
  72. Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation* 2007;74(2):227-34.
  73. Sunde K, Kramer-Johansen J, Pytte M, Steen PA. Predicting survival with good neurologic recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score. *European heart journal* 2007;28(6):773; author reply 773-4.
  74. Gaieski DF, Band RA, Abella BS, Neumar RW, Fuchs BD, Kolansky DM, et al. Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80(4):418-24.
  75. Stub D, Hengel C, Chan W, Jackson D, Sanders K, Dart AM, et al. Usefulness of cooling and coronary catheterization to improve survival in out-of-hospital cardiac arrest. *The American journal of cardiology* 2011;107(4):522-7.
  76. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 2002;346(8):549-56.
  77. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England journal of medicine* 2002;346(8):557-63.
  78. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Critical care medicine* 2005;33(2):414-8.
  79. Vaagenes P, Safar P, Moossy J, Rao G, Diven W, Ravi C, et al. Asphyxiation versus ventricular fibrillation cardiac arrest in dogs. Differences in cerebral resuscitation effects--a preliminary study. *Resuscitation* 1997;35(1):41-52.
  80. Vaagenes P, Ginsberg M, Ebmeyer U, Ernster L, Fischer M, Gisvold SE, et al. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: pathophysiologic mechanisms. *Critical care medicine* 1996;24(2 Suppl):S57-68.
  81. Rittenberger JC, Callaway CW. Muddy waters: Hypothermia does not work? *Resuscitation* 2011;82(9):1120-1.
  82. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001;51(3):275-81.
  83. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Jr., Maynard C, Carlbom D, Deem S, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 2007;115(24):3064-70.
  84. Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Critical care medicine* 2007;35(4):1041-7.
  85. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Critical care medicine* 2006;34(7):1865-73.
  86. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Critical care medicine* 2008;36(12):3233-8.

87. Storm C, Schefold JC, Nibbe L, Martens F, Krueger A, Oppert M, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest--the implementation of the ILCOR guidelines in clinical routine is possible! *Critical care* 2006;10(6):425.
88. Don CW, Longstreth WT, Jr., Maynard C, Olsufka M, Nichol G, Ray T, et al. Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective before-and-after comparison in a single hospital. *Critical care medicine* 2009;37(12):3062-9.
89. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2005;33(7):1538-48.
90. da Silva D, Mourvillier B, Aboab J, Aubron C, Blayau S, Josserand J, Sonnevill R, Tassin C, Regnier B, Bouadma L, Wolff M. Arrêt cardiaque en France : une réanimation « on the rocks ». 37ème Congrès de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF). 14-16 Janvier 2009. SO 055.
91. Carli P. Recommandations formalisées d'experts. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société de réanimation de langue française. Prise en charge de l'arrêt cardiaque. *Annales française anesthésie réanimation* 2008;26:1008-19 (erratum: Ann Fr Anesth Reanim 2008;27:273).
92. Cheung KW, Green RS, Magee KD. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *CJEM* 2006;8(5):329-37.
93. Arrich J, Holzer M, Herkner H, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane database of systematic reviews* 2009(4):CD004128.
94. Walters JH, Morley PT, Nolan JP. The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: a systematic review. *Resuscitation* 2011;82(5):508-16.
95. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, Bottiger BW, Bossaert L, de Caen AR, et al. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;122(16 Suppl 2):S250-75.
96. Tomte O, Andersen GO, Jacobsen D, Draegni T, Auestad B, Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol-A five-year observational study. *Resuscitation* 2011;82(9):1186-93.
97. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Huyghens L. The effect of mild hypothermia and induced hypertension on long term survival rate and neurological outcome after asphyxial cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 2001;49(1):73-82.
98. Oddo M, Ribordy V, Feihl F, Rossetti AO, Schaller MD, Chiolero R, et al. Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: a prospective study. *Critical care medicine* 2008;36(8):2296-301.
99. Storm C, Steffen I, Schefold JC, Krueger A, Oppert M, Jorres A, et al. Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Critical care* 2008;12(3):R78.
100. Kim YM, Yim HW, Jeong SH, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation* 2011.
101. Storm C, Nee J, Roser M, Jorres A, Hasper D. Mild hypothermia treatment in patients resuscitated from non-shockable cardiac arrest. *Emergency medicine journal : EMJ* 2011.
102. Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2011;82(9):1162-7.
103. Lundbye JB, Rai M, Ramu B, Hosseini-Khalili A, Li D, Slim HB, et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2011.

104. Pfeifer R, Jung C, Purle S, Lauten A, Yilmaz A, Surber R, et al. Survival does not improve when therapeutic hypothermia is added to post-cardiac arrest care. *Resuscitation* 2011;82(9):1168-73.
105. Rello J, Valles J, Jubert P, Ferrer A, Domingo C, Mariscal D, et al. Lower respiratory tract infections following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1995;21(2):310-4.
106. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammet P, et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Critical care medicine* 2011;39(1):57-64.
107. Rea TD, Dumas F. Resuscitation science: A role for observation? *Resuscitation* 2012;83(3):281-2.
108. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, et al. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;184(9):1048-54.
109. Dumas F, White L, Stubbs BA, Cariou A, Rea TD. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: the role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *Journal of American college of cardiology* 2012 (sous presse)
110. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2002;27(4):299-309.
111. Kudenchuk P, Redshaw JD, Stubbs BA, Fahrenbruch CE, Dumas F, Phelps R, Blackwood J, Rea TD, Eisenberg MS. Impact of Changes in Resuscitation Practice on survival and Neurological Outcome after out-of-hospital Cardiac arrest resulting from non-shockable Arrhythmias. *Circulation* 2012 (sous presse)
112. Longstreth WT, Jr., Nelson LM. Smoking cessation and risk of stroke in women. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1993;269(17):2214.
113. Longstreth WT, Jr. Aspirin in acute ischemic stroke. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000;284(11):1379.
114. Roine RO, Kajaste S, Kaste M. Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1993;269(2):237-42.
115. Bunch TJ, White RD, Gersh BJ, Meverden RA, Hodge DO, Ballman KV, et al. Long-term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *The New England journal of medicine* 2003;348(26):2626-33.
116. Rea TD, Crouthamel M, Eisenberg MS, Becker LJ, Lima AR. Temporal patterns in long-term survival after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2003;108(10):1196-201.
117. Rea TD, Eisenberg MS, Becker LJ, Murray JA, Hearne T. Temporal trends in sudden cardiac arrest: a 25-year emergency medical services perspective. *Circulation* 2003;107(22):2780-5.
118. Kuisma M, Repo J, Alaspaa A. The incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation in Helsinki, Finland, from 1994 to 1999. *Lancet* 2001;358(9280):473-4.
119. Herlitz J, Andersson E, Bang A, Engdahl J, Holmberg M, Lindqvist J, et al. Experiences from treatment of out-of-hospital cardiac arrest during 17 years in Goteborg. *European heart journal* 2000;21(15):1251-8.
120. Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, Berg RA, Hayashi Y, Nishiuchi T, et al. Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2007;116(25):2900-7.
121. Kuisma M, Alaspaa A. Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. Epidemiology and outcome. *European heart journal* 1997;18(7):1122-8.
122. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Young M, Angquist KA, Holmberg S. Decrease in the occurrence of ventricular fibrillation as the initially observed arrhythmia after out-of-hospital cardiac arrest during 11 years in Sweden. *Resuscitation* 2004;60(3):283-90.

123. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 2003;89(8):839-42.
124. Svensson L, Bohm K, Castren M, Pettersson H, Engerstrom L, Herlitz J, et al. Compression-only CPR or standard CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 2010;363(5):434-42.
125. Rea TD, Helbock M, Perry S, Garcia M, Cloyd D, Becker L, et al. Increasing use of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital ventricular fibrillation arrest: survival implications of guideline changes. *Circulation* 2006;114(25):2760-5.
126. Langholz B, Borgan O. Estimation of absolute risk from nested case-control data. *Biometrics* 1997;53(2):767-74.
127. Hartmann A, Rundek T, Mast H, Paik MC, Boden-Albala B, Mohr JP, et al. Mortality and causes of death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 2001;57(11):2000-5.
128. Barnato AE, Albert SM, Angus DC, Lave JR, Degenholtz HB. Disability among elderly survivors of mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183(8):1037-42.
129. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42(6):991-7.
130. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361(9360):847-58.
131. Kern KB, Rahman O. Emergent percutaneous coronary intervention for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2010;75(4):616-24.
132. Wachelder EM, Moolaert VR, van Heugten C, Verbunt JA, Bekkers SC, Wade DT. Life after survival: long-term daily functioning and quality of life after an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80(5):517-22.
133. Horsted TI, Rasmussen LS, Meyhoff CS, Nielsen SL. Long-term prognosis after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;72(2):214-8.
134. Rea TD, Page RL. Community approaches to improve resuscitation after out-of-hospital sudden cardiac arrest. *Circulation* 2010;121(9):1134-40.