



HAL
open science

Contrôle ciblé de la température après arrêt cardiaque : mieux cibler les indications et les modalités optimales de réalisation

Jean-Baptiste Lascarrou

► To cite this version:

Jean-Baptiste Lascarrou. Contrôle ciblé de la température après arrêt cardiaque : mieux cibler les indications et les modalités optimales de réalisation. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Cité, 2020. Français. NNT : 2020UNIP5183 . tel-04202794

HAL Id: tel-04202794

<https://theses.hal.science/tel-04202794>

Submitted on 11 Sep 2023

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.

Université de Paris

École doctorale Pierre Louis de Santé Publique (393)

Unité de recherche 970, Centre de Recherche Cardiovasculaire de Paris

Equipe 4 Epidémiologie cardiovasculaire et mort subite

Contrôle ciblé de la température après arrêt cardiaque

Mieux cibler les indications et les modalités optimales de réalisation

Par Jean-Baptiste Lascarrou

Thèse de doctorat d'Epidémiologie et de Sciences de l'information
biomédicale

Dirigée par Florence Dumas
Et par Alain Cariou

Présentée et soutenue publiquement le 11 mai 2020

Devant un jury composé de :

Rapporteur : Pr Sandrine Charpentier, PUPH, Université de Toulouse, rapporteur

Rapporteur : Pr Alexis Descatha, PUPH, Université d'Angers, rapporteur

Examineur : Pr Agnès Dechartres, PUPH, Université de Paris, examinateur

Examineur : Pr Laurent Argaud, PUPH, Université de Lyon, examinateur

Examineur : Pr Fabio Taccone, Full Time Professor, Université de Bruxelles, examinateur

Examineur : Pr Renaud Tissier, PUPH, Ecole Nationale Vétérinaire, examinateur

Contenu

| | |
|---|----|
| Remerciements | 5 |
| Liste des abréviations | 6 |
| Résumé | 7 |
| Abstract | 9 |
| Laboratoire d'accueil | 11 |
| Liste des publications | 12 |
| Introduction..... | 13 |
| I. Définitions | 13 |
| II. Données épidémiologiques | 13 |
| A. Incidence | 13 |
| B. Pronostic..... | 14 |
| III. Caractérisation des étiologies | 14 |
| IV. Concept de « chaîne de survie » | 18 |
| V. Prise en charge diagnostique | 18 |
| VI. Syndrome post-arrêt cardiaque | 20 |
| A. Physiopathologie du syndrome post-arrêt cardiaque..... | 20 |
| B. Conséquences cliniques | 20 |
| VII. Neuroprotection post-arrêt cardiaque..... | 21 |
| A. Physiopathologie des lésions tissulaires | 21 |
| B. Neuroprotection médicamenteuse..... | 22 |
| C. Prise en charge des ACSOS | 22 |
| VIII. Hypothermie thérapeutique ou contrôle ciblé thermique en pratique clinique | 29 |
| A. Efficacité en post-arrêt cardiaque | 29 |
| B. Modalités de réalisation..... | 31 |
| C. Problématique des AC avec rythme non choquable | 36 |
| IX. Quelles questions encore en suspens ? | 38 |
| Objectifs de la thèse | 39 |
| Article 1. Evolution temporelle de l'utilisation du contrôle ciblé thermique après arrêt cardiaque et mesure de l'association avec le pronostic neurologique au sein du registre du centre d'expertise mort subite..... | 40 |
| I. Eléments spécifique de contexte | 40 |

| | | |
|--|---|----|
| II. | Matériel et méthodes..... | 41 |
| A. | Cas inclus | 42 |
| B. | Données recueillies | 42 |
| C. | Analyse statistique | 43 |
| III. | Résultats | 46 |
| IV. | Discussion | 49 |
| Article 2. Hypothermie thérapeutique après un arrêt cardiaque en rythme non choquable à l'arrivée des secours. Etude HYPERION..... | | 50 |
| I. | Eléments spécifiques de contexte..... | 50 |
| II. | Matériel et méthodes..... | 51 |
| A. | Intervention..... | 51 |
| B. | Objectifs principal et secondaires | 52 |
| C. | Critère d'inclusion et de non inclusion..... | 54 |
| D. | Données recueillies | 55 |
| E. | Analyses statistiques | 55 |
| F. | Calcul d'effectif..... | 56 |
| III. | Résultats | 57 |
| IV. | Discussion | 59 |
| Article 3. Association entre le pronostic neurologique et la réalisation d'un contrôle ciblé thermique en fonction des dégâts cérébraux évalués à l'admission en réanimation à l'aide d'une cohorte française et nord-américaine. | | 60 |
| I. | Eléments spécifiques de contexte..... | 60 |
| II. | Matériel et méthodes..... | 61 |
| A. | Version modifiée du CAHP score..... | 61 |
| B. | Cas inclus | 62 |
| C. | Données recueillies | 62 |
| D. | Analyse statistique | 63 |
| III. | Résultats | 64 |
| IV. | Discussion | 65 |
| Synthèse et perspectives..... | | 67 |
| I. | Diminution de l'emploi du CCT au cours du temps..... | 67 |
| II. | Efficacité démontrée du CCT chez les AC en rythme non choquable | 70 |
| A. | Analyses complémentaires des données de l'étude HYPERION | 71 |
| B. | Détermination des modalités optimales de réalisation du CCT..... | 72 |

| | |
|---|----|
| III. Individualisation de la décision de réalisation d'un CCT et modalités de réalisation | 75 |
| Conclusion | 77 |
| Liste des figures..... | 78 |
| Liste des tables | 79 |
| Références..... | 80 |

Remerciements

Aux professeurs Florence Dumas, et Alain Cariou pour avoir accepté le défi de diriger cette thèse associant co-direction, doctorant éloigné et clinicien. Merci de m'avoir guidé tout au long des différentes étapes, merci pour la connaissance extensive de la méthodologie, des statistiques mais également des éléments cliniques. Nos discussions me manqueront.

Aux membres du jury, professeur Alexis Descatha, professeur Sandrine Charpentier, professeur Laurent Argaud, professeur Agnès Dechartres professeur Fabio Taccone, professeur Renaud Tissier de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail.

Au professeur Jean Reignier pour m'avoir initié puis accompagné dans mes travaux de recherche mais aussi mon activité clinique au quotidien.

Au professeur Emmanuel Canet pour cette bienveillance qui se dégage et ces années à venir.

A tous mes collègues de Nantes : docteur Amélie Seguin, Maelle Martin, Charlotte Garret, Olivier Zambon, Arnaud Felix Miailhe, Jérémie Lemarié pour m'avoir permis de mener à bien ce travail et pour m'amener à apprécier mon travail quotidiennement.

Aux docteurs Wulfran Bougouin, Stéphane Legriel, professeur Guillaume Geri pour ces discussions et précieux conseils pour vous qui aviez déjà vaincu cette montagne.

A Frankie Beganton pour ton aide précieuse lorsqu'il faut se plonger dans ces dizaines de classeurs mais également à chaque fois que l'on fait appel à toi.

A Jean-Philippe Empana et au professeur Xavier Jouven pour m'avoir accueilli dans votre équipe d'excellence.

A l'ensemble de l'unité 970 et à l'ensemble du PARCC pour les échanges constructifs tout au long de ces 3 années.

A toutes celles et ceux qui ont eu à faire face au SARS-CoV-2.

A Augustin, Pauline, Raphael, Albane.

A Marion.

Liste des abréviations

| | |
|------------------|---|
| AC | Arrêt cardiaque |
| ACSOS | Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémiques |
| BSPP | Brigade des Sapeurs-Pompiers de Paris |
| CCT | Contrôle ciblé thermique |
| CEMS | Centre d'Expertise Mort Subite |
| CPC | Cerebral Performance Category |
| DSC | Débit sanguin cérébral |
| ECG | Electrocardiogramme |
| ILCOR | International Liaison Committee on Resuscitation |
| mRS | modified Rankin Scale |
| NSE | Neuron Specific Enolase |
| PMSI | Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information |
| RACS | Récupération d'une Activité Circulatoire Spontanée |
| RCP | Réanimation cardio-pulmonaire |
| ROSC | Return of Spontaneous Circulation |
| SAMU | Service d'Aide Médicale Urgente |
| SaO ₂ | Saturation artériel en oxygène |
| SDEC | Sudden Death Expertise Center |
| SpO ₂ | Saturation pulsée en oxygène |
| TTM | Targeted temperature management |

Résumé

La prise en charge de l'arrêt cardiaque (AC) repose sur les 4 maillons de la chaîne de survie : reconnaissance précoce, réanimation cardio-pulmonaire immédiate, défibrillation rapide et prise en charge spécialisée. Cette prise en charge spécialisée correspond aux soins prodigués au cours des premières heures après la reprise d'activité circulatoire spontanée (RACS). Pendant cette phase, l'élément essentiel de la prise en charge consiste à limiter le risque de progression des lésions cérébrales, notamment au travers de la mise en œuvre d'un contrôle ciblé de la température (CCT) corporelle. La place et les modalités d'emploi de ce traitement nécessitent néanmoins d'être mieux précisées.

Premièrement, nos objectifs étaient de rapporter la fréquence d'utilisation, son évolution au cours du temps ainsi que la possible association avec les modifications du pronostic à la sortie de l'hôpital en fonction de la réalisation ou non d'une procédure de CCT. Deuxièmement, notre objectif était de tester l'hypothèse selon laquelle la réalisation d'un CCT à 33°C améliorerait le pronostic neurologique à 3 mois chez des patients victimes d'AC en rythme non choquable en comparaison à un CCT à 37°C. Troisièmement, notre objectif était de rechercher l'existence d'une variation de l'effet du CCT sur le pronostic neurologique à la sortie d'hôpital en fonction de la gravité initiale du patient, appréciée à l'admission en réanimation à l'aide d'un score spécifique.

Nous avons inclus les patients victimes d'un AC et admis après RACS en réanimation, à partir du registre régional du Centre d'Expertise de la Mort Subite entre 2011 et 2017. L'évolution temporelle des circonstances de survenue et des caractéristiques de prise en charge a été étudiée. L'association entre les variables caractérisant l'AC (circonstances initiales de survenue et prise en charge en réanimation, notamment CCT) et le pronostic neurologique à la sortie de réanimation a été étudiée à l'aide d'un modèle de régression logistique en incluant l'année de survenue dans le modèle. Puis, nous avons construit, conduit et analysé une étude randomisée contrôlée et ouverte dans 25 services de réanimation en France comparant deux stratégies de CCT (33°C versus 37°C) pendant les premières 24 heures chez des patients ayant présenté un AC en rythme non choquable. Enfin, nous avons inclus les patients victimes d'un AC admis vivants en réanimation à partir de 2 cohortes différentes (française et nord-américaine). L'étude de l'association entre le pronostic neurologique à la sortie de réanimation et les circonstances initiales de survenue de l'AC a été

réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique stratifié selon 3 classes de gravité distinctes identifiées à l'aide d'un score pronostique.

Premièrement, parmi les 3925 patients inclus, on observe que la fréquence d'utilisation du CCT a diminué au cours de la période d'étude (33% en 2011 vs 15% en 2017; $p < 0,001$). En parallèle, nous n'avons pas observé d'amélioration du pronostic neurologique au cours de la période d'étude malgré une amélioration de la prise en charge pré-hospitalière de ces patients.

Deuxièmement, nous avons inclus 584 patients ayant présenté un AC en rythme non choquable. La réalisation d'un CCT à 33°C a conduit à une amélioration du pronostic neurologique à 3 mois par rapport à une normothermie thérapeutique (évolution favorable : 10,2% vs 5,7% ; $p = 0,04$). Troisièmement, parmi les 2723 patients inclus dans la cohorte française et les 4202 dans la cohorte nord-américaine, on observe une association positive mais variable entre la réalisation d'un CCT et le pronostic neurologique à la sortie de l'hôpital. Cette association est statistiquement significative dans les sous-groupes de patients les moins sévères et les plus sévères. Dans les 2 cohortes, le bénéfice maximal est observée chez les patients les plus sévères (OR 1,94 ; $P = 0,026$ et OR 2,42 ; $p = 0,021$).

Nous avons identifié une baisse de la fréquence d'utilisation du CCT depuis 2011 qui est identique que les patients aient présenté un AC en rythme choquable ou non. Cette baisse pourrait expliquer l'absence d'amélioration du pronostic neurologique des patients inclus. Cette hypothèse est renforcée par les résultats de notre essai randomisé qui montre que la réalisation d'un CCT à 33° après un AC en rythme non choquable permet d'améliorer significativement le pronostic neurologique à 3 mois. Des travaux prospectifs restent à mener pour confirmer que le bénéfice du CCT à 33° varie en fonction de la sévérité des patients à l'admission ainsi que pour déterminer les modalités optimales de réalisation de ce CCT.

Targeted temperature management after cardiac arrest: better define indications and modalities of implementation.

Abstract

The management of cardiac arrest (CA) is based on a survival chain that includes 4 links: early recognition, immediate cardiopulmonary resuscitation, rapid defibrillation and specialized management. The last link corresponds to the care provided during the first hours after return of spontaneous circulation (ROSC). During this phase, the essential element of management consists of limiting the risk of progression and aggravation of brain damage, in particular through the implementation of targeted temperature management (TTM). However, the place and modalities of use of this treatment need to be better specified.

First, our objectives were to report the frequency of use of TTM, its evolution over time as well as the possible association with changes in neurological prognosis at hospital discharge depending on whether or not a TTM procedure has been carried out. Second, our objective was to test the hypothesis that performing a TTM at 33°C would improve the neurological prognosis at 3 months in patients with CA in a particular context of non-shockable rhythm (no possible defibrillation) compared to TTM at 37°C. Third, our objective was to investigate the existence of a variation in the effect of TTM on neurological prognosis at hospital discharge according to the initial severity of the patient, assessed at admission to intensive care using a specific score.

First, we included patients with CA and admitted after ROSC, from the Great Paris registry of the Sudden Death Expertise Center (SDEC) (2011-2017). The temporal evolution of the circumstances and the characteristics of management of patients were studied. The association between the variables characterizing the CA and the neurological prognosis at hospital discharge was studied using a logistic regression model including the year of occurrence in the model. A sensitivity analysis was performed on the same model after multiple imputations for missing data. Second, we constructed and analyzed a randomized controlled trial conducted in 25 intensive care units in France comparing two strategies of TTM (hypothermia at 33°C versus therapeutic normothermia at 37°C) during the first 24 hours in patients suffering from CA with a non-shockable rhythm. Third, we included CA patients admitted alive to resuscitation from 2 different datasets (French regional registry of the SDEC and

North American ROC-CCC study). The study of the association between neurological prognosis at hospital discharge and the initial circumstances of CA was conducted using a stratified logistic regression model according to 3 distinct severity classes using a developed and validated prognostic score.

First, among 3925 included patients, the frequency of TTM use decreased over the study period (33% in 2011 vs. 15% in 2017; $p < 0.001$). At the same time, we did not observe any improvement in neurological prognosis during the study period (19% vs 23%; $p = 0.76$) despite an improvement in pre-hospital management of these patients. Second, we included 584 patients with non-shockable rhythm over a 4-year period. Achieving a TTM at 33°C led to an improvement in the neurological prognosis at 3 months compared to therapeutic normothermia (favorable neurological evolution 10.2% vs. 5.7%; $p = 0.04$). Third, among 2723 patients and the 4202 included respectively in the French and North American dataset, a positive association was observed between TTM and the neurological prognosis at hospital discharge but this association varied according to the initial severity. This association was statistically significant in the less severe and in the most severe patient subgroups (OR 1.94; $P = 0.026$ and OR 2.42; $p = 0.021$ for each dataset for most severe patients).

We have identified a decrease in TTM use since 2011, and this decrease was identical in both shocking or non-shocking CA. It could explain the lack of improvement in the neurological prognosis of patients included despite the enhancement in certain elements of pre-hospital management observed. This hypothesis is reinforced by the results of our randomized trial which shows that performing a TTM at 33° after a non-shockable rhythm CA significantly improves the neurological prognosis at 3 months for patients suffering from non-shockable rhythm CA. Last, association between TTM use and neurological prognosis vary depending of initial severity. Prospective work remains to be carried out to confirm that the benefit of TTM at 33° varies according to the severity of the patients on admission and to determine the optimal modalities for carrying out TTM.

Laboratoire d'accueil

Unité INSERM U970 – Centre de recherche cardiovasculaire de Paris (PARCC)

Equipe 4 : Mort subite et épidémiologie cardiovasculaire (Pr Jouven)

56 rue Leblanc

75015 Paris

France

Liste des publications

Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, Colin G, Grillet G, Girardie P, Coupez E, Dequin PF, Cariou A, Boulain T, Brule N, Frat JP, Asfar P, Pichon N, Landais M, Plantefeve G, Quenot JP, Chakarian JC, Sirodot M, Legriel S, Letheulle J, Thevenin D, Desachy A, Delahaye A, Botoc V, Vimeux S, Martino F, Giraudeau B, Reignier J; CRICS-TRIGGERSEP Group. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2327-2337. doi: 10.1056/NEJMoa1906661. Epub 2019 Oct 2. PubMed PMID: 31577396.

Lascarrou JB, Dumas F, Bougouin W, Chocron R, Beganton F, Legriel S, Aissaoui N, Deye N, Lamhaut L, Jost D, Vieillard-Baron A, Marijon E, Jouven X, Cariou A; SDEC. Temporal trends in the use of targeted temperature management after cardiac arrest and association with outcome: insights from the Paris Sudden Death Expertise Centre. *Crit Care*. 2019 Dec 3;23(1):391. doi: 10.1186/s13054-019-2677-1. PubMed PMID: 31796127; PubMed Central PMCID: PMC6892202.

Lascarrou JB, Dumas F, Bougouin W, Chocron R, Beganton F, Legriel S, Aissaoui N, Deye N, Lamhaut L, Jost D, Vieillard-Baron A, Marijon E, Jouven X, Cariou A; SDEC. Association between targeted temperature management and neurological prognosis according to brain damage at intensive care unit admission: insights from two large datasets from France and north-America. En cours de relecture avant soumission.

Introduction

I. Définitions

La mort subite est définie par un décès soudain et inattendu survenant chez un sujet apparemment en bonne santé. Elle est qualifiée de certaine lorsqu'elle survient dans l'heure après l'apparition de premiers symptômes, ou probable lorsqu'elle est constatée dans les 24 heures suivant le dernier contact avec la victime [1]. L'arrêt cardio-respiratoire ou arrêt cardiaque (AC) est défini par l'interruption de toute activité mécanique efficace du cœur [2]. Ainsi, la mort subite représente une circonstance particulière d'AC où celui-ci n'était *a priori* pas prévisible. Compte tenu de l'intrication de ces deux présentations cliniques (AC et mort subite), celles-ci seront abordées de manière indifférenciée dans l'ensemble de ce travail.

II. Données épidémiologiques

A. Incidence

Depuis plusieurs années, la mise en place de registres spécialisés comme celui du Centre d'Expertise Mort Subite (CEMS) pour la région du grand Paris, a permis d'établir des chiffres précis concernant la fréquence de survenue et le pronostic des patients présentant un AC. En France, on dénombre ainsi chaque année près de 50 000 cas responsables de plus de 40 000 décès [3]. En Europe, on estime l'incidence à 84/100 000 habitants, soit plus de 450 000 AC annuellement [4]. En Amérique du nord, les chiffres sont semblables avec une incidence estimée à 110/100 000 habitants avec au total environ 360 000 AC annuellement [5].

B. Pronostic

Le pronostic de l'AC demeure globalement très défavorable [6]. Moins de 20% des patients victimes d'un AC sortent de l'hôpital sans séquelle neurologique grave [7-9]. Malgré des progrès importants réalisés dans sa prise en charge depuis plus de 50 ans [10], l'AC reste à l'heure actuelle une cause importante de mortalité en France, particulièrement chez les sujets entre 45 et 64 ans [11]. Il constitue également une source fréquente de handicap d'origine neurologique chez les patients ayant survécu. En effet, ces survivants présentent souvent une qualité de vie diminuée à distance de l'AC [12]. Cette diminution de la qualité de vie est marquée par des symptômes de fatigue, d'anxiété et de dépression, ainsi que des éléments s'apparentant à un état de stress post-traumatique [13]. Moins de 50% des patients peuvent reprendre une activité professionnelle à distance de l'AC, et 25% une activité professionnelle à temps partiel [14]. De plus, il existe fréquemment une altération des fonctions cognitives avec des troubles de la mémoire [15]. Cette diminution de la qualité de vie est souvent fixée à plus longue échéance [16]. Ces conséquences neuropsychologiques à long terme sont la résultante des lésions provoquées par l'AC en dépit de différentes interventions thérapeutiques réalisées lors de la prise en charge précoce et hospitalière de ces patients.

III. Caractérisation des étiologies

Il est primordial de souligner que l'AC représente un syndrome plus qu'une maladie authentifiée car les causes sont multiples et peuvent relever de traitements diamétralement opposés. Schématiquement, l'arrêt cardio-circulatoire peut résulter d'un AC primitif (on parlera alors d'AC de cause cardiaque), mais peut également survenir secondairement, en conséquence d'un arrêt global des apports en oxygène au myocarde ou d'une anomalie circulatoire extracardiaque (obstruction, hypovolémie). L'AC de cause non cardiaque peut ainsi être provoqué par des pathologies très variées : insuffisance respiratoire aiguë, pendaison, embolie pulmonaire, hypovolémie sévère. Cette distinction est importante car elle

implique non seulement des modalités diagnostiques et thérapeutiques différentes mais également un pronostic différent.

Il est parfois très difficile de faire la distinction entre AC de cause cardiaque et AC secondaire à une autre étiologie, car l'anamnèse est souvent difficile à analyser (voire totalement absente). A la phase initiale, en l'absence de cause évidente, une première évaluation de la cause peut être réalisée grâce à l'analyse du premier rythme cardiaque observée lors de la survenue de l'AC. En effet, les causes primitivement cardiaques sont plus souvent génératrices d'arythmies sévères (fibrillation ou tachycardie ventriculaire), qualifiées de « rythmes choquables » car accessibles à une tentative de défibrillation. A l'inverse, les AC de cause extracardiaque surviennent plus souvent (mais pas systématiquement) en rythme non choquable (asystolie ou autre rythme sans pouls). Cette hétérogénéité des causes est soulignée dans les recommandations sur la surveillance épidémiologique des AC formant le corpus des critères dits « d'Utstein » [17]. Les différentes catégories d'AC selon ces critères sont les suivantes : cause médicale, traumatique, overdose médicamenteuse, noyade, électrocution, asphyxie, non enregistrée (en cas de statut non spécifié, la cause étant alors réputée médicale). Néanmoins, cette classification n'est pas parfaite :

- Une asphyxie responsable d'un AC peut être secondaire à des mécanismes multiples, impliquant entre autres une anomalie cardiaque (œdème pulmonaire cardiogénique).
- Une intoxication médicamenteuse par un cardiotrope peut provoquer une arythmie ventriculaire conduisant à un AC.

Une catégorisation précise de chaque étiologie ne peut être établie qu'à la suite d'une enquête diagnostique complète [18]. Malheureusement, les investigations sont réalisées principalement chez les patients chez lesquels une reprise d'activité cardiaque spontanée (RACS) et qui ont été transportés à l'hôpital. Il est donc important de souligner que les causes enregistrées ne le sont que pour une minorité de patients.

En pratique, la séparation des causes d'AC fait souvent appel en première intention au rythme cardiaque initialement enregistré lors de la prise en charge par les secours : en l'absence d'argument contraire, un AC survenant en rythme choquable est le plus souvent considéré comme de cause cardiaque en première intention, alors qu'un AC survenant en rythme non choquable sera considéré de cause non cardiaque. Cette séparation est importante

car d'une part, les données récentes indiquent une diminution de la proportion des AC survenant en rythme choquable [19] et car d'autre part, les données issues de la littérature scientifique et des essais thérapeutiques portent prioritairement sur des études réalisées chez des patients victimes d'AC en rythme choquable [20]. Ces constats génèrent un doute sur la validité des recommandations pour la pratique courante (qui sont fondées sur ces données) lorsqu'elles doivent être appliquées à une population différente de celle des essais cliniques.

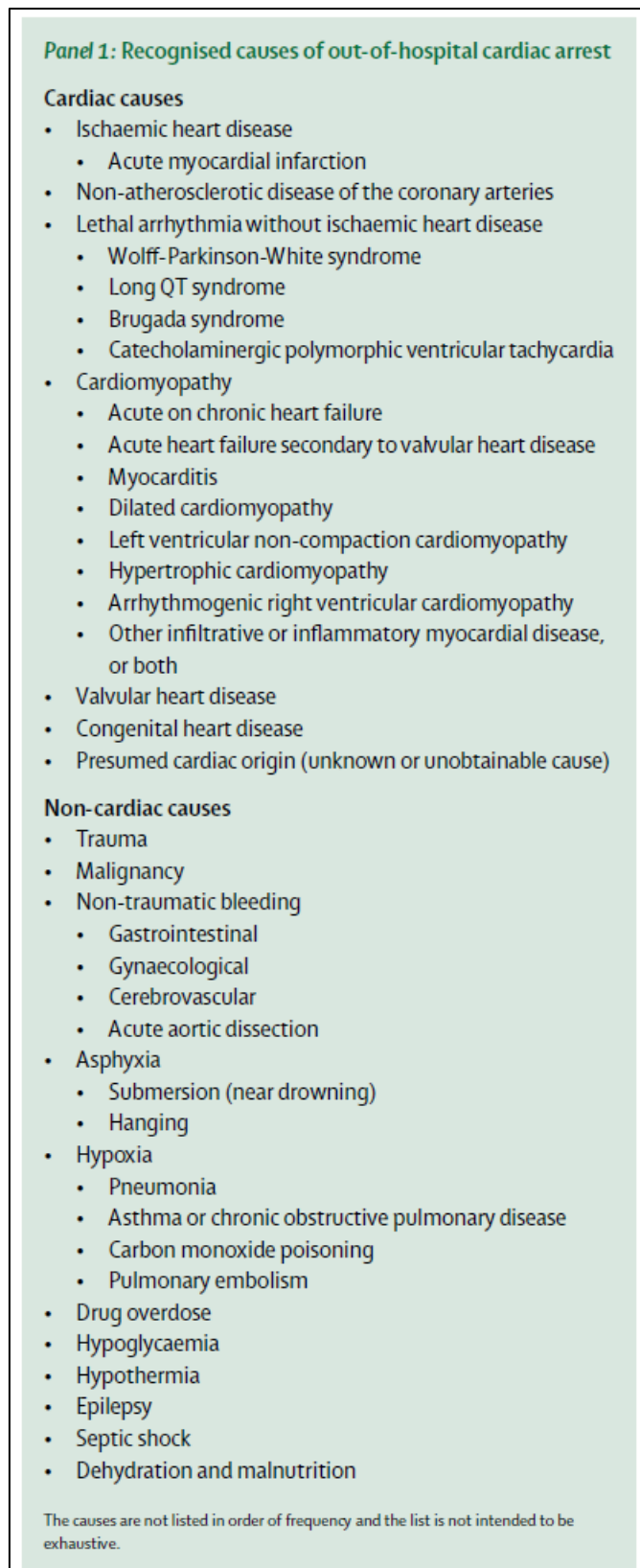


Figure 1 : Illustration de l'hétérogénéité des causes et caractéristiques des AC selon Myat *et al* [18].

IV. Concept de « chaîne de survie »

La prise en charge précoce de l'AC repose sur la notion de chaîne de survie. Cette chaîne comporte différents maillons qui sont : la reconnaissance précoce, le massage cardiaque immédiat, la défibrillation rapide et les soins spécialisés. Tous les éléments de la chaîne de survie doivent être délivrés de manière optimale pour chaque patient présentant un AC afin que la probabilité de survie sans séquelle de celui-ci soit la meilleure.

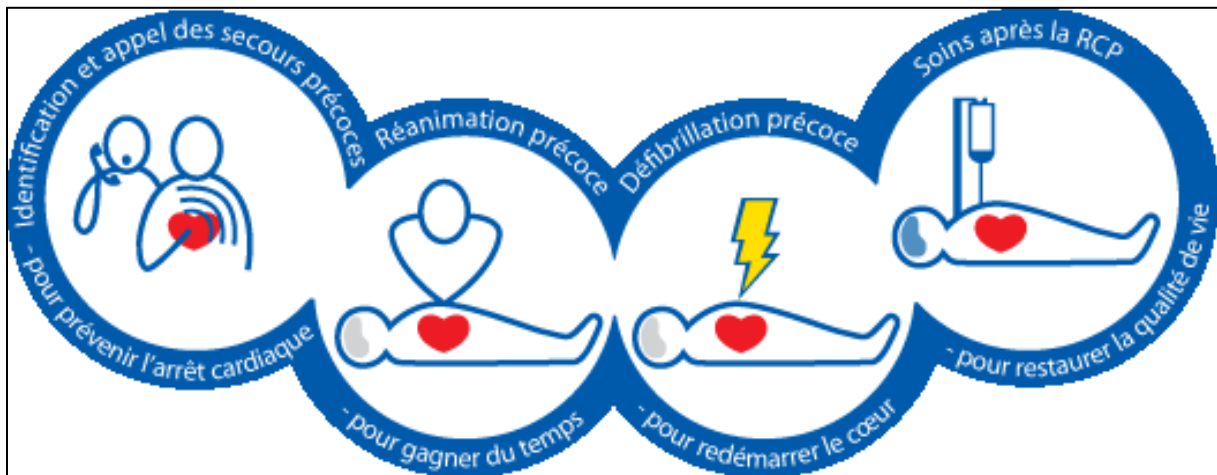


Figure 2 : Illustration de la chaîne de survie.

V. Prise en charge diagnostique

Après la récupération d'une activité circulatoire efficace, il est très important de pouvoir identifier rapidement la cause de l'AC, pour prévenir toute récurrence mais aussi pour adapter la prise en charge. La stratégie de recherche diagnostique varie en fonction de multiples contraintes, notamment logistiques et organisationnelles. En France, dans le cadre de la prise en charge médicalisée pré-hospitalière par les services d'aide médicale urgente (SAMU), le médecin en charge du patient va réaliser un interrogatoire des témoins, associé à un examen clinique et à la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG). Ces différents éléments peuvent permettre d'établir une cause présumée de l'AC conduisant schématiquement à trois cas de figure (Figure 3). La stratégie diagnostique la plus courante conduit en cas de doute sur l'origine cardiaque (notamment ischémique, et *a fortiori* en cas de présence d'une surélévation du segment ST sur l'ECG) à réaliser une coronarographie avec en

cas de lésion aiguë, réalisation d'un geste de revascularisation. Cette stratégie est associée dans les études à une amélioration du pronostic à long terme de ces patients [21, 22]. Cette attitude a été cependant remise en cause récemment avec la publication d'une étude randomisée ne montrant pas de bénéfice de cette stratégie [23] lorsqu'elle est appliquée aux victimes d'AC sans surélévation du segment ST à l'ECG. L'alternative diagnostique est alors de réaliser une exploration scannographique cérébrale et/ou thoracique avec notamment un angioscanner pour recherche une embolie pulmonaire. Dans une étude rétrospective, Chelly *et al* observaient qu'une stratégie d'exploration systématique permettait d'établir un diagnostic précoce pour 59% des patients mais sans certitude sur le bénéfice lié à cette stratégie [24].

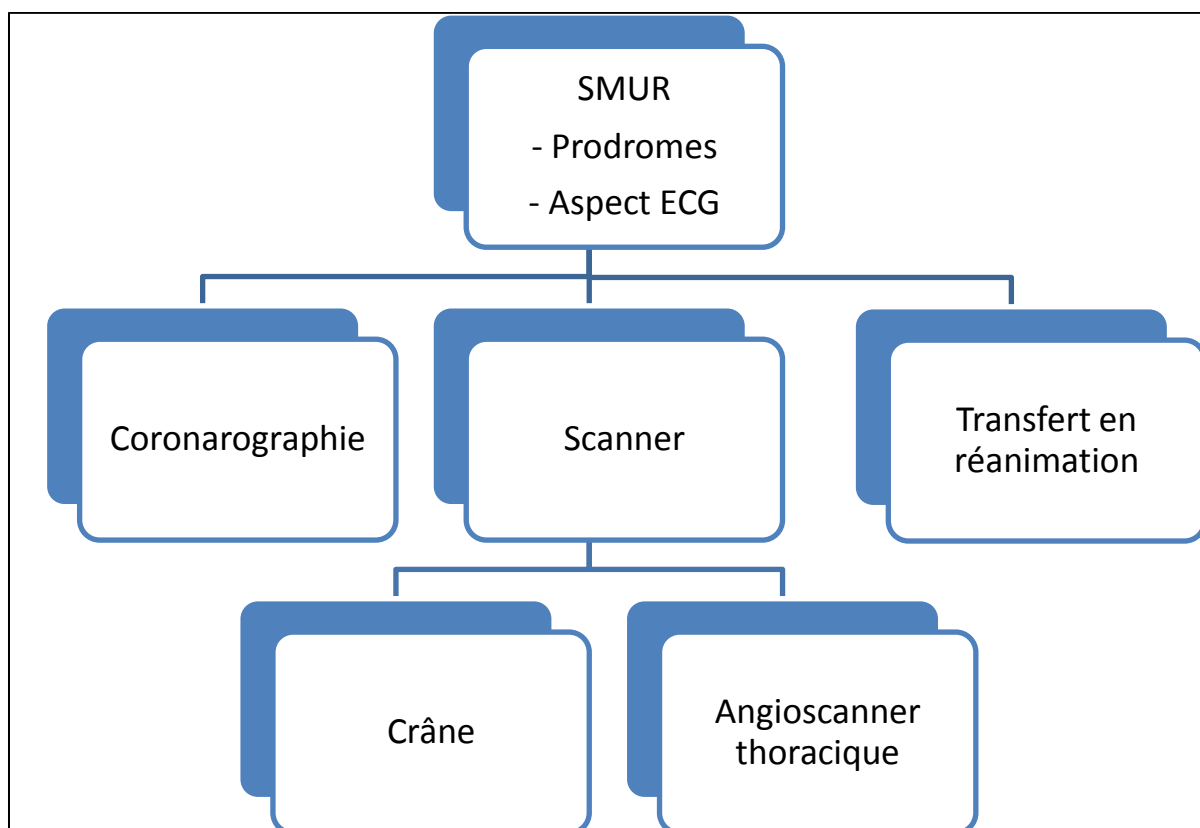


Figure 3 : Stratégie diagnostique dans le cadre d'un AC extrahospitalier.

VI. Syndrome post-arrêt cardiaque

Le syndrome post-AC est la conséquence clinique des phénomènes d'ischémie liés à la période d'inactivité circulatoire associés aux lésions de reperfusion qui surviennent lors la période de reprise circulatoire. Ce syndrome post-AC, qui débute immédiatement au décours de l'AC et peut se prolonger jusqu'à 72 heures après l'événement, constitue un déterminant important du pronostic mais représente également une cible thérapeutique pour des interventions multiples.

A. Physiopathologie du syndrome post-arrêt cardiaque

Au plan physiopathologique, ce syndrome résulte de lésions se développant durant la phase d'anoxie (« no flow ») qui aboutissent à un fonctionnement cellulaire anaérobie avec influx intracellulaire de calcium, diminution de la production d'ATP, fermeture du pore de transition mitochondrial via la cyclophiline D, tous ces mécanismes aboutissant à une activation de l'apoptose cellulaire [25]. Après instauration des manœuvres de réanimation, une phase de « re-flow » survient avec apport d'oxygène brutal et massif, aboutissant à la production de dérivés radicalaires, à des phénomènes de peroxydations lipidiques et provoquant d'autres dommages cellulaires conduisant eux aussi à l'apoptose cellulaire.

B. Conséquences cliniques

Au plan clinique, ce syndrome est composé de 3 éléments qui peuvent prendre une importance variable pour un patient donné : lésions cérébrales d'anoxo-ischémie, dysfonction cardiovasculaire responsable d'un état de choc pouvant être mixte (vasoplégique et cardiogénique), et réponse inflammatoire généralisée. En parallèle, il est important de souligner qu'il est impossible de séparer les lésions composant le syndrome post-ressuscitation des lésions pouvant être secondaires à la réanimation de l'AC elle-même. On peut donc séparer schématiquement la composante neurologique et la composante systémique (dysfonction cardiovasculaire et réponse inflammatoire généralisée) du syndrome post-AC.

La composante systémique comprend à divers degrés de gravité une hyperperméabilité capillaire, la production de cytokines pro-inflammatoires, l'activation du complément pouvant

conduire à un syndrome de défaillance multiviscérale [26]. Une dysfonction myocardique liée à l'atteinte primitive cardiaque ou aux conséquences du syndrome post-ressuscitation peut également se surajouter. Ainsi, on note qu'approximativement 1/3 des patients qui auront présenté un AC avec RACS vont décéder des conséquences de ce syndrome dans les 48 premières heures de leur séjour en réanimation [27].

Tous les tissus et organes sont concernés par ce syndrome post-AC, mais parmi eux, le cerveau constitue l'une des cibles principales. Les mesures de neuroprotection constituent ainsi l'élément majeur de la prise en charge de ces patients.

VII. Neuroprotection post-arrêt cardiaque

Comme cela a été évoqué précédemment, le pronostic neurologique sombre des victimes d'AC résulte à la fois des lésions apparues pendant l'interruption circulatoire (lésions primaires) et de lésions retardées, provoquées par la reperfusion cérébrale. Ces lésions primaires et secondaires vont constituer un ensemble lésionnel susceptible de s'aggraver au cours des premières heures et des premiers jours.

A. Physiopathologie des lésions tissulaires

La restauration d'une circulation systémique à la suite de la réanimation cardio-respiratoire intervient après une période d'anoxo-ischémie de durée variable selon les circonstances. Dès la troisième minute, cette anoxie entraîne des lésions cellulaires. Ces lésions sont multiples et sont la conséquence notamment d'un dysfonctionnement de la pompe Na/K ATPase qui favorise l'entrée intracellulaire de chlore, sodium et d'eau, aboutissant à un œdème neuronale [28]. Une fois que l'apport d'O₂ a cessé, il se produit une glycolyse anaérobie. L'accumulation d'acide lactique secondaire à cette glycolyse aggrave alors l'agression cellulaire.

La reprise d'une activité cardiaque efficace entraîne un influx intracellulaire de glutamate, de calcium, une production importante de radicaux libres qui aboutissent à une

aggravation des lésions cellulaires, marquant l'apparition d'un syndrome post-AC et pouvant aboutir à des lésions surajoutées combinant ischémie myocardique, dysfonction circulatoire, et syndrome d'ischémie reperfusion.

Au niveau cérébral, le dogme classique selon lequel l'anoxie durant l'AC était responsable de l'ensemble des lésions neuronales a ainsi été remis en cause. Il a également été observé qu'il existe au cours de la phase post-AC une diminution du débit sanguin cérébral associé à une diminution de l'extraction cérébrale en oxygène [29]. Tous ces phénomènes expliquent que la phase post-AC constitue une période propice à la mise en œuvre d'interventions thérapeutiques capables de limiter la progression des lésions tissulaires, notamment cérébrales.

B. Neuroprotection médicamenteuse

De nombreuses pistes ont été étudiées afin de prévenir ces lésions neurologiques. Sur la foi de résultats expérimentaux encourageants, de nombreuses molécules (thiopental [30], corticoïdes [31], lidoflazine [32] ou nimodipine [33]) ont été testés, aucune d'entre elles n'ayant montré d'effet en post-AC. Plus récemment, après des travaux préliminaires encourageants [34], les analogues de l'érythropoïétine et la cyclosporine ont également été testée sans succès dans deux essais multicentriques français [35, 36]. Le xénon, gaz rare aux vertus neuroprotectrices chez l'animal, est actuellement en cours d'évaluation (NCT03176186) après un essai de phase 2 aux résultats prometteurs [37]. Ainsi, il n'existe à ce jour pas de traitement neuroprotecteur médicamenteux utilisable dans le contexte particulier de l'AC.

C. Prise en charge des ACSOS

En l'absence de traitement médicamenteux spécifique, la prise en charge thérapeutique en réanimation consiste à traiter et prévenir toutes les agressions systémiques ou cérébrales qui ont été abordées dans le cadre de la physiopathologie du syndrome post-AC afin de prévenir ou de diminuer les conséquences de ce syndrome. Le but est de permettre la survie

du patient avec des lésions neurologiques minimales. L'élément majeur de cette prise en charge consiste à lutter contre les agressions cérébrales secondaires d'origine systémiques (communément appelées ACSOS) (figure 4) qui peuvent elles-mêmes aggraver les lésions neurologiques du syndrome post-ressuscitation. Néanmoins, nous verrons que chaque intervention n'est pas associée à un bénéfice similaire.

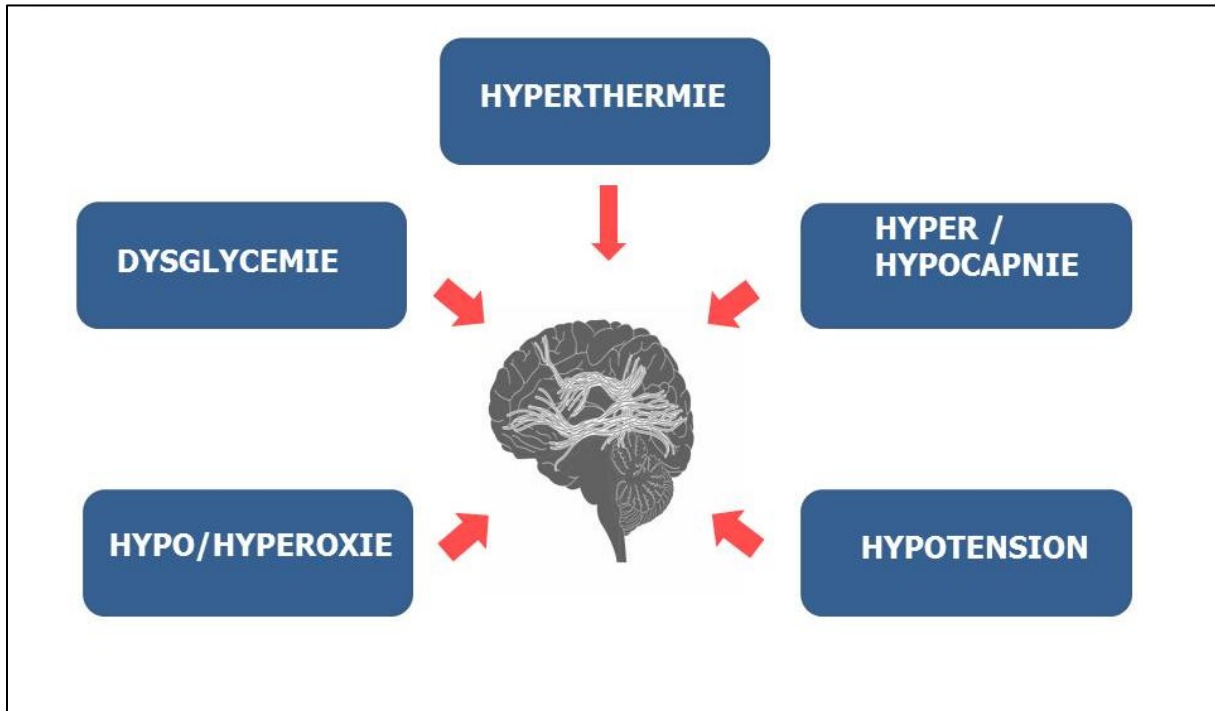


Figure 4 : Représentation des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique

a) Equilibre glycémique

Le cerveau possède un métabolisme particulier car il ne peut fonctionner sans apport continu en glucose : la consommation moyenne quotidienne est de 120 grammes par jour. La phase post-AC représente une situation de stress pouvant aboutir à une aggravation des lésions neurologiques par le biais de variation importante de la glycémie, et notamment de la survenue d'hypoglycémie. Il n'existe que peu de travaux sur l'impact pronostic des variations de glycémie durant la période post-AC en réanimation. Daviaud *et al* ont observé qu'une hyperglycémie était associée à une aggravation du pronostic neurologique y compris après ajustement sur les autres critères pronostics (OR 0,43 [0,24-0,78] ; P=0,006) [38]. Ces travaux

ont ensuite été confirmés par d'autres auteurs [39-42]. Cependant, le bénéfice d'un contrôle strict de la glycémie n'est pas établi en post-AC. La seule étude randomisée disponible a inclus 90 patients et n'a pas permis d'apporter une réponse claire à cette question, ne trouvant pas de bénéfice à un contrôle strict mais possiblement en rapport avec un manque de puissance [43]. Les recommandations en vigueur se basent donc sur l'extrapolation des résultats des études sur une population non sélectionnée en réanimation indiquant que ce contrôle strict est au contraire délétère par la survenue plus fréquente d'hypoglycémie qui aggrave le pronostic de ces patients [44]: il est ainsi actuellement recommandé de cibler une glycémie comprise entre 5 et 10 mmol/L chez les patients en post-AC [45].

b) Taux d'hémoglobine

En dehors des AC de cause traumatique qui ne représentent qu'une minorité des AC et qui constitue une population très différente, il n'existe pas de travaux randomisés permettant de définir un seuil cible d'hémoglobine (i.e. de transport artériel en oxygène) dans la phase post-AC. Les rares travaux sur le sujet ont observé de manière homogène qu'un chiffre plus élevé d'hémoglobine était associé à un meilleur pronostic neurologique à distance. Ce constat a été fait dans une cohorte rétrospective coréenne [46] ainsi que dans une cohorte rétrospective nord-américaine [47]. Ce manque de données explique probablement l'absence de recommandation actuelle concernant le taux d'hémoglobine [45].

c) Prise en charge hémodynamique

Conceptuellement, l'optimisation de la prise en charge hémodynamique du patient a pour but de restaurer la balance entre la consommation et l'apport en oxygène aux différents organes. Les deux mécanismes principaux déterminant ces apports sont la fonction cardiaque et la restauration d'une pression de perfusion en lien avec la pression artérielle et ses déterminants.

Concernant la pompe cardiaque, une dysfonction myocardique est détectée chez 30% à 50% des patients lors de la réalisation d'une échographie cardiaque dans les premières heures

de la prise en charge post-AC [48-50]. Néanmoins, il n'existe pas encore de donnée démontrant qu'une stratégie d'optimisation de la fonction cardiaque après AC permet d'améliorer la situation et le pronostic ultérieur de ces patients.

Le syndrome post-AC peut engendrer une diminution du débit sanguin cérébral et une diminution de l'extraction cérébrale en oxygène. La diminution du débit sanguin cérébral (DSC) semble en partie liée à une augmentation des résistances vasculaires cérébrales. La normalisation du DSC et de la capacité d'extraction se produit dans les 72 heures suivant l'AC chez les patients survivants, après une phase transitoire d'hyperémie [29]. Néanmoins, il semble que cette atteinte puisse atteindre un degré de sévérité variable en fonction des individus. Chez certains patients, cette diminution de la capacité d'extraction est peu modifiée, témoignant du maintien d'une autorégulation du DSC : chez ces patients, les variations de la pression de perfusion cérébrale ne modifient pas ou très peu le DSC et l'extraction, témoignant d'une vasoréactivité conservée (figure 5). En revanche, chez d'autres patients plus sévèrement atteints, cette autorégulation du DSC est altérée et toute variation de la pression de perfusion cérébrale se traduit par une variation dans le même sens du DSC. La réalité de ce phénomène a pu récemment être confirmée par l'utilisation de la spectrométrie infrarouge cérébrale qui mesure l'oxygénation tissulaire dans le cortex frontal (NIRS ou SctO₂). Dans le cas d'une autorégulation conservée, l'augmentation de la pression artérielle moyenne ne modifie pas la SctO₂ alors que la SctO₂ augmente en l'absence d'autorégulation : la démonstration de ce concept a été réalisé par Ameloot *et al* en 2018 sur 51 patients victimes d'AC [51]. Ces résultats ont également été confirmés récemment par Seckhon *et al* sur un monitoring multimodal [52].

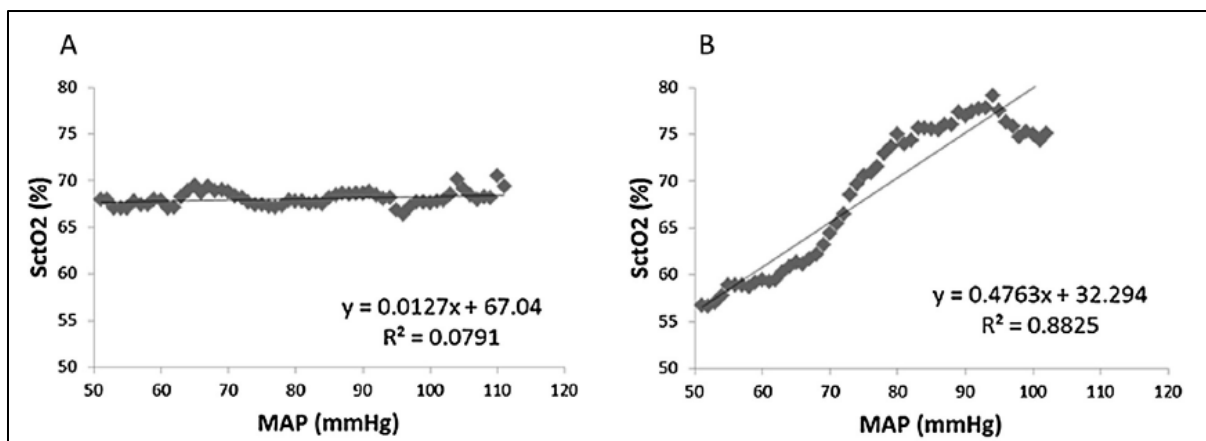


Figure 5 : Conservation de l'autorégulation cérébrale (A) ou perte (B) dans l'étude d'Ameloot *et al* [51].

La réalisation d'interventions thérapeutiques destinées à moduler la pression artérielle représente une cible thérapeutique de choix au cours du syndrome post-AC. Jusqu'à très récemment, il n'existait que très peu de données spécifiques et les recommandations se basaient sur des travaux issus du choc septique dont les mécanismes causatifs sont différents [53]. Bien que de nombreux travaux aient depuis été réalisés sur ce sujet [54-58], la cible exacte de pression artérielle moyenne dans le cadre précis du syndrome post-AC reste encore sujette à controverse. Ainsi, les dernières recommandations suggèrent de cibler une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg mais avec un niveau de preuve faible (Classe 2b, Niveau d'évidence C) [59]. D'autres études sont en cours [60] afin de préciser le niveau optimal de pression artérielle moyenne dans cette indication précise.

d) *Prise en charge respiratoire*

L'amélioration progressive des connaissances concernant la physiopathologie du syndrome post-AC a conduit à mieux définir les grands principes de prise en charge ventilatoire de ces patients.

Ainsi, l'importance de la gestion de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) a été mise au premier plan depuis 2010. Dans une première étude rétrospective portant sur un collectif de 6326 patients, Kilgannon *et al* [61] ont observé que l'hypoxémie était associée à une augmentation de la mortalité hospitalière, mais ce travail a également montré que

l'hyperoxémie (définie par une PaO₂ supérieure à 300mmHg) était également associée à une surmortalité hospitalière (OR 1,8 [1,5-2,2]). Depuis leur publication, ces travaux ont été confirmés dans plusieurs autres cohortes [62-64] ainsi qu'en parallèle des études de faisabilité démontrant la difficulté de conduire des travaux randomisés sur le sujet [65-67]. En parallèle, deux études randomisées portant sur des patients ayant présenté un infarctus du myocarde sans AC ont montré l'absence de bénéfice à une supplémentation systématique chez les patients non hypoxémiques [68, 69]. Compte tenu de l'impossibilité de surveiller en continu la SaO₂, il est recommandé d'utiliser la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) : les recommandations de 2015 conseillant d'adopter un objectif de SpO₂ fixé à 94% en évitant à la fois hypoxie et hyperoxie [59].

D'autre part, le rôle de la régulation de la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) a pu être précisé récemment. Physiologiquement, la PaCO₂ est un déterminant puissant de la perfusion cérébrale. En théorie, toute variation de la PaCO₂ peut conduire à des variations de la perfusion cérébrale susceptibles d'aggraver les lésions neurologiques de ces patients, soit en provoquant une vasoconstriction cérébrale (hypocapnie), soit en provoquant une vasodilatation et une hypertension intracrânienne (hypercapnie). Une méta-analyse des études observationnelles publiées en 2017 concluait que l'hypocapnie et l'hypercapnie était associée à une aggravation du pronostic neurologique des patients victimes d'AC [70]. Depuis, des essais cliniques randomisés ont été conduits testant l'intérêt possible d'une hypercapnie modérée (entre 50 et 55 mmHg de pCO₂) avec des effectifs restreints concluant pour l'un à une diminution des taux de neurone spécifique enolase (ou NSE) [71] et à l'absence de modification du pronostic neurologique pour le second [72]. Un essai randomisé de plus grande ampleur est actuellement en cours sur le sujet (NCT03114033).

Enfin, l'étude de Beitler *et al* indique que les modalités pratiques de ventilation artificielle peuvent influencer le pronostic neurologique de ces patients. Cette étude a notamment montré qu'une ventilation à faible volume courant (telle qu'elle est pratiquée dans le syndrome de détresse respiratoire aigu) était associée à un meilleur pronostic neurologique [73]. Néanmoins cette association n'a pas été retrouvée dans d'autres travaux [74-76].

e) *Gestion de la température*

La gestion de la température est unanimement considérée comme l'un des éléments majeurs permettant de lutter contre l'aggravation des lésions cérébrales secondaires [77]. Au fil des dernières décennies, un intérêt croissant s'est développé autour de l'utilisation de l'hypothermie thérapeutique en post-AC.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cet intérêt actuellement marqué pour l'hypothermie thérapeutique sont nombreux. L'hypothèse la plus ancienne concernant son efficacité était basée sur la diminution de la consommation cérébrale en O₂ engendrée par l'hypothermie, car la diminution de la température permet le rétablissement d'un meilleur couplage entre apports et demande énergétique [29]. Cependant, ce mécanisme ne semble pas pouvoir expliquer en totalité le bénéfice de l'hypothermie en post-AC. Il semble que d'autres mécanismes soient associés : diminution des phénomènes de mort cellulaire [78, 79], ainsi que des anomalies mitochondriales [80], diminution de la production d'espèces radicalaires [81, 82], protection de la barrière hémato-encéphalique [83-85], diminution de la pression intracrânienne [86]. D'autre part, après une lésion neurologique, certaines zones cérébrales peuvent présenter une température supérieure à la température centrale ; ce phénomène décrit sous le terme de « thermo-pooling » peut alors aggraver les lésions neuronales dans ces zones [87], expliquant un effet bénéfique de l'hypothermie dans ces mêmes zones. Enfin, certains travaux expérimentaux plaident pour un effet systémique de l'hypothermie permettant une amélioration des paramètres hémodynamiques agissant possiblement sur le syndrome post-AC [88]. Il est ainsi possible que des mécanismes impliqués dans le bénéfice neurologique soient aussi mis en jeu au niveau cardiaque et vasculaire.

En raison de la grande disparité des conditions pathologiques et physiologiques décrites sous le terme d'hypothermie (qui peut être modérée, moyenne, sévère) et des conclusions des recherches impliquant une hypothermie accidentelle étendues à des travaux impliquant une hypothermie thérapeutique, un récent consensus international a conduit à l'abandon du terme « hypothermie thérapeutique » au profit du terme « contrôle ciblé de la température » (CCT) associé à l'intervalle de température recherché [89].

VIII. Hypothermie thérapeutique ou contrôle ciblé thermique en pratique clinique

A. Efficacité en post-arrêt cardiaque

Après des études anciennes évoquant l'intérêt du CCT pour la protection cérébrale [90], des études animales ont montré des résultats encourageants concernant la récupération neurologique grâce à la réalisation d'une période de CCT [91]. L'intérêt clinique pour le CCT s'est accru suite à la publication de cas cliniques dans les années 60 [92, 93] puis des travaux de Peter Safar à Pittsburgh [94]. Ces études animales et ces cas cliniques ont été confirmées par deux études prospectives randomisées publiées simultanément en 2002, qui ont permis de démontrer une amélioration importante du pronostic neurologique des patients ayant présenté un AC et ayant un rythme cardiaque en fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire à la prise en charge médicalisée [95, 96].

La première étude européenne multicentrique randomisée a inclus 275 patients comateux après un AC, qui ont été randomisés en deux groupes : normothermie et CCT 32-34. Les résultats concluaient à une amélioration significative du pronostic neurologique en faveur du groupe CCT 32-34 puisque 55% des patients de ce groupe présentaient un pronostic neurologique favorable à 6 mois contre seulement 39% dans le groupe témoin traité par normothermie (OR : 1,4 ; p=0,009). Cette évolution neurologique favorable s'accompagnait d'une diminution significative de la mortalité dans le groupe traité par CCT 32-34 (41% vs 55% ; OR : 0,74 ; p=0,02).

La seconde étude australienne, monocentrique randomisée, a inclus 77 patients, randomisés en deux groupes : normothermie versus CCT 32-34. Les résultats étaient identiques à ceux de l'étude européenne, avec une amélioration du pronostic neurologique en faveur du groupe CCT 32-34 (49% vs 26% ; p=0,046), résultat qui était confirmé en analyse multivariée (OR : 5,25 ; p=0,011). En revanche, cette amélioration du pronostic neurologique ne s'accompagnait pas d'une diminution significative de la mortalité (51% vs 68% ; p=0,145).

La publication simultanée de ces 2 études en 2002 a abouti à l'incorporation du CCT dans les recommandations internationales dès 2005 [97]. Plusieurs travaux publiés ensuite ont semblé confirmé la transposabilité des résultats positifs du CCT sur le pronostic neurologique des patients victimes d'AC [98, 99]. Néanmoins, des investigateurs scandinaves ont

ultérieurement mis en lumière les limites méthodologiques des études de 2002 [100] (mode de randomisation, maintien de la température dans le groupe contrôle) dans le cadre d'une méta-analyse [101] qui les ont amenés à conduire un nouvel essai randomisé. Cet essai (couramment appelé « Targeted Temperature Management trial ») a inclus 950 patients comateux après un AC qui ont tous reçu un CCT réalisé soit à 33° soit à 36°C. Le critère de jugement principal était la mortalité à J180 qui s'est révélée non différente statistiquement entre les 2 groupes de randomisation (OR 1,06 [0,89-1,28]; p=0,51).

Afin d'expliquer les discordances de résultats entre les études de 2002 et le « TTM trial », il faut remarquer que le bénéfice du CCT est probablement variable en fonction des lésions cérébrales existantes. En effet, la gravité de ces lésions et parallèlement le pronostic neurologique des patients sont ainsi corrélés à un certain nombre de facteurs pronostiques qu'il faut prendre en compte lors de l'appréciation du statut neurologique potentiel du patient à courte échéance. Certains de ces facteurs pronostiques sont constants dans la littérature bien que leurs valeurs seuils soient variables: absence de témoin de l'ACR [102, 103] ; durée de « no-flow » (durée entre l'AC et le début du massage cardiaque externe) directement corrélée au pronostic neurologique avec un délai au-delà de 4 à 6 minutes selon les études [103, 104] associé à un pronostic défavorable ; parallèlement durée de « low-flow » (durée entre le début du massage cardiaque externe et la récupération d'une activité cardiaque efficace au plan hémodynamique) supérieure à 30 minutes associée à un pronostic défavorable [103]. Néanmoins aucun de ces critères pris isolément ne permet de prédire la survie ou le pronostic neurologique du patient à titre individuel. De plus une étude récente observe que le bénéfice de la réalisation du CCT 32-34 est plus important chez les patients ayant présenté un « no-flow » de plus longue durée (supérieur à 2 minutes, et même plus de 8 minutes) et donc avec un pronostic neurologique inférieur aux patients avec un « no-flow » faible (inférieur à 2 minutes) [105]. L'hétérogénéité de ces facteurs et l'inclusion préférentielle des patients présentant des facteurs de bon pronostic neurologique dans les trois études randomisées [95, 106, 107] sont donc importants à souligner.

Enfin, il est maintenant établi grâce à une série d'études randomisées bien conduites [108-113], que la réalisation d'une période de CCT entre 32 et 34°C dans les suites de la prise en charge d'une hypoxie néonatale permet une diminution de la mortalité ainsi qu'une

amélioration du pronostic neurologique [89]. Bien que la plasticité cérébrale ne soit pas identique chez le nouveau-né et l'adulte, il semble donc probable que le CCT 32-34 soit bénéfique dans le cadre d'un mécanisme d'anoxie pure. Parallèlement à ces études pédiatriques, deux cohortes rétrospectives rapportent une mortalité inférieure chez les patients suicidés par pendaison (responsable d'un mécanisme d'anoxie « pure »). Alors qu'en l'absence de CCT 32-34, les séries anciennes rapportaient une mortalité supérieure à 70% [114] voire 100% dans certaines séries [115], ces 2 cohortes rétrospectives observent une mortalité inférieure entre 25% [116] et 45% [117].

B. Modalités de réalisation

a) Induction

Le paradigme classique des lésions secondaires à l'AC comporte une atteinte en 2 temps [118] pour lesquelles le deuxième temps peut être atténué par un CCT bien que retardé (figure 6). Néanmoins, le recours à un CCT plus précoce pourrait permettre d'obtenir un bénéfice accru de cette intervention thérapeutique.

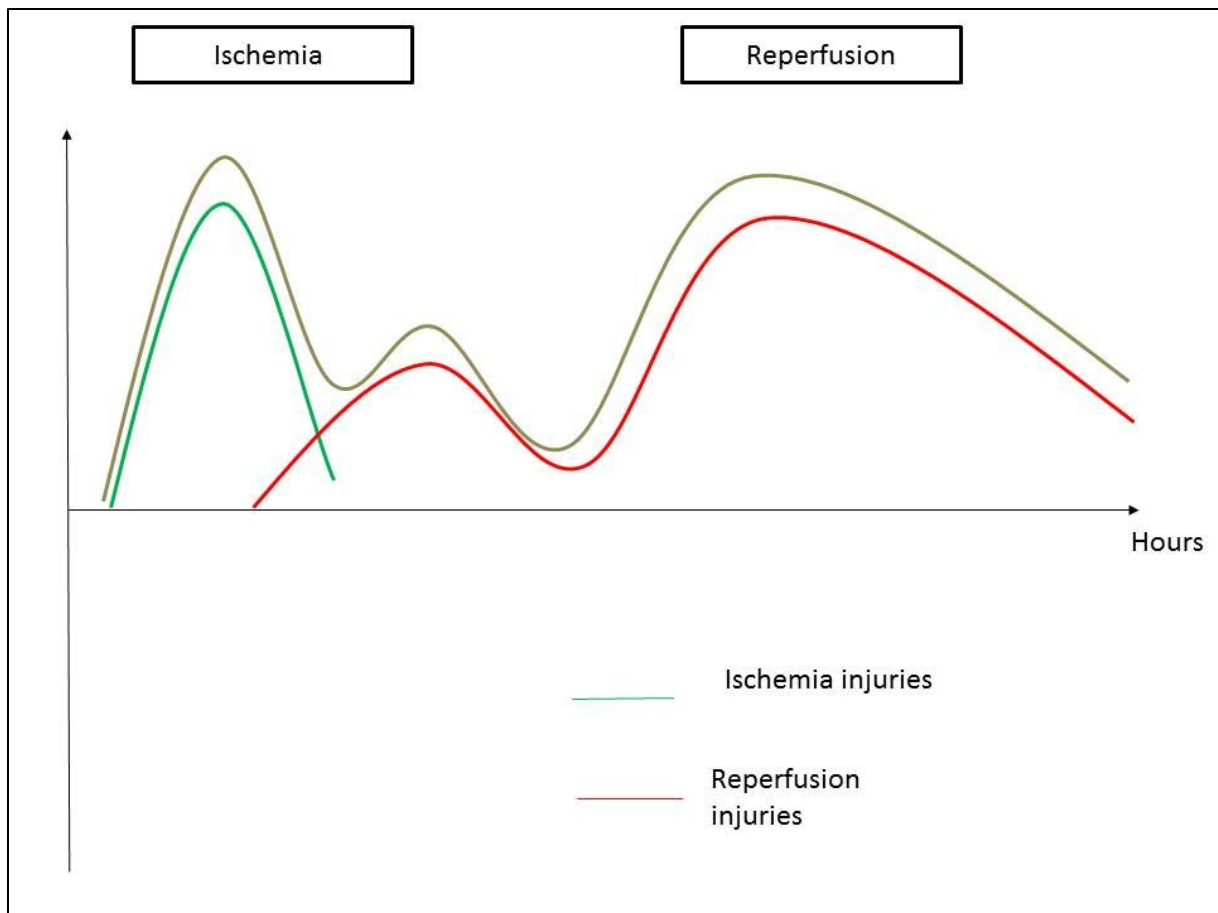


Figure 6 : Modélisation des lésions primaires et secondaires lors d'un AC

Les travaux expérimentaux sont unanimes pour indiquer qu'une réalisation précoce permet d'obtenir un bénéfice maximal du CCT [119]. Néanmoins, ces données expérimentales, souvent obtenues chez des rongeurs ou des animaux de poids très faible, se heurtent à la difficulté d'induire rapidement un CCT 32-34 chez des patients humains adultes. Après des travaux initialement encourageants, l'utilisation d'un large volume de soluté salé refroidi à 4° semblait pouvoir permettre une induction rapide et sécurisée [120]. Néanmoins, un essai clinique randomisé menée par Kim *et al* et ayant inclus 1359 patients comparant induction précoce pré-hospitalière par sérum salé isotonique refroidi versus induction plus tardive (lors de l'arrivée à l'hôpital) n'a pas permis d'observer un bénéfice en termes de pronostic neurologique [121]. De plus, cette stratégie s'accompagnait d'une proportion plus importante de patients ayant présenté une récurrence d'AC dans le groupe sérum salé isotonique refroidi. Des études ultérieures ont confirmé ces résultats, ce qui a conduit à l'abandon de cette pratique, conformément aux recommandations les plus récentes [122, 123]. L'effet d'un dispositif hypothermisant délivrant un gaz réfrigéré dans les sinus et permettant ainsi un

refroidissement céphalique ultra-rapide a également été testé. Malgré des résultats encourageants dans une étude de phase 2 [124], l'essai de phase 3 PRINCESS n'a pas permis d'établir l'intérêt d'une telle stratégie [125, 126].

b) Méthode de réalisation

La seule étude randomisée ayant comparé 2 méthodes de réalisation du CCT est l'étude ICEREA, qui a comparé un dispositif intravasculaire asservi à la température du patient à un dispositif artisanal appelé « tunnel glacé », constitué d'un ventilateur et d'un drap humidifié. Cette étude qui a inclus 400 patients n'a pas permis de démontrer la supériorité du dispositif intravasculaire sur l'amélioration du pronostic neurologique à J28 [127]. Depuis cette étude, plusieurs essais observationnels ou randomisés sur de petit effectif ont été conduits et ont abouti à la publication récente de 2 méta-analyses qui indiquent que l'utilisation d'un dispositif asservi à la température est associé de manière significative à une amélioration du pronostic neurologique [128, 129].

c) Durée

Les 3 études randomisées [95, 106, 107] ont comporté une durée du CCT comprise entre 12 heures [95] et 24 heures [106, 107]. Des résultats expérimentaux suggérant une efficacité accrue d'une intervention plus prolongée [130], un essai randomisé a comparé l'intérêt de réaliser 24 ou 48 heures de CCT. Cette étude a inclus 355 patients et n'a pas montré de bénéfice lié à la réalisation d'un CCT prolongé chez ces patients. La recommandation actuelle est donc de maintenir le CCT pendant 24 heures [59], puis de procéder à un réchauffement.

d) Réchauffement

Dans le cadre précis du CCT 32-34 après AC, il n'existe actuellement aucune étude prospective randomisée ayant comparé différentes vitesses de réchauffement. De plus, il est important de souligner que les recommandations internationales les plus récentes [131, 132] n'abordent pas la question précise de la vitesse de réchauffement (excepté lors d'un AC provoqué par une hypothermie accidentelle, lors d'avalanche par exemple), mais incitent à la réalisation de travaux de recherche afin de déterminer les modalités optimales de ce réchauffement. Les arguments qui plaident à l'encontre d'un réchauffement rapide sont les suivants :

- L'une des hypothèses pour expliquer le bénéfice clinique du CCT32-34 est une atténuation des lésions d'ischémie reperfusion, or les lésions de reperfusion sont liées à l'afflux d'espèces radicalaires de l'oxygène lors de la phase de réchauffement. En chirurgie cardiaque réalisée sous circulation extracorporelle, des études randomisées ont démontré l'intérêt d'une vitesse de réchauffement lente, avec réalisation de paliers successifs, sur la production accrue de ces espèces radicalaires permettant une prévention de l'apparition de dysfonction cognitive post-opératoire [133, 134]. Il est possible que cette production accrue d'espèces radicalaires soit responsable d'une activation du pore de transition membranaire qui aboutit à l'apoptose de la cellule. Dans le cadre de l'hypothermie chez des traumatisés crâniens, une vitesse de réchauffement lente permet de prévenir l'activation de ce pore de transition membranaire [135].
- Un réchauffement lent, progressif et contrôlé permet un meilleur contrôle de la vasoplégie secondaire à celui-ci [136] et il diminue le risque de collapsus cardiovasculaire présent lors de cette phase, qui peut impacter le pronostic neurologique.
- Dans le cadre différent du choc hémorragique et lors d'expériences animales, il a été démontré qu'une vitesse de réchauffement rapide entraînait une augmentation de la mortalité, les animaux survivants présentant plus souvent des dysfonctions neurologiques [137].

- Un réchauffement rapide peut entraîner une production accrue de CO₂ associée à des troubles de la vaso-réactivité cérébrale [138] avec pour conséquence une augmentation brutale de la pression intracrânienne [85, 139].
- Un réchauffement rapide expose à la survenue d'une hyperthermie « rebond ». Aucune étude clinique n'a pour l'instant formellement démontré l'impact négatif de cette mesure [77]. En effet, on ignore s'il s'agit d'un effet délétère direct de l'hyperthermie ou d'un risque lié au CCT par le biais d'un rebond hyperthermique après réchauffement avec activation de cytokines inflammatoires ou encore d'une conséquence des complications infectieuses fréquentes dans ce contexte [140]. Néanmoins, un réchauffement lent permet un meilleur contrôle de cette phase [141].
- Un réchauffement rapide peut exposer la circulation cérébrale à des températures supérieures à 37°C en raison des phénomènes de thermopooling entraînant ainsi une hyperthermie localisée néfaste [142].
- Une équipe néerlandaise [143] a observé qu'une vitesse réchauffement rapide (>0.5°C/h) était associée à un pronostic neurologique défavorable à 6 mois comparativement à une vitesse de réchauffement lent (<0.5°C/h). Néanmoins, cette différence n'était plus significative après ajustement pour les facteurs confondants.

Néanmoins, certains arguments plaident en faveur d'un réchauffement rapide :

- Une étude américaine [144] a rapporté que la vasoréactivité cérébrale était préservée lors de la réalisation d'un CCT entre 32 et 34°C après un AC. De plus, cette étude montrait que lors de la période d'hypothermie, il existait une augmentation des résistances vasculaires cérébrales pouvant entraîner une diminution de la perfusion cérébrale. Compte-tenu de ces éléments, un réchauffement rapide pourrait permettre une normalisation rapide de la perfusion cérébrale tout en préservant la vaso-réactivité cérébrale.
- Dans le cadre d'un réchauffement passif après CCT entre 32 et 34°C pour AC, une équipe suisse a observé qu'une durée prolongée (600 minutes vs 479 minutes) de réchauffement était associée à une augmentation de mortalité [145]. Il est néanmoins possible l'allongement de la durée de réchauffement constitue un marqueur d'une atteinte cérébrale sévère, liée par exemple à une atteinte hypothalamique.

- Un réchauffement rapide pourrait permettre un arrêt plus rapide de la sédation nécessaire à la réalisation du CCT 32-34, permettant ainsi une évaluation précoce du pronostic de ces patients [146].
- Dans les 2 études princeps sur le CCT32-34 dans l'ACR, la vitesse de réchauffement n'était pas similaire :
 - Objectif de 6 heures avec réchauffement actif soit 0,5°C/h dans l'étude australienne avec un OR à 1,4 pour le pronostic neurologique [96],
 - Objectif de 8 heures avec réchauffement passif soit 0,37°C/h dans l'étude européenne avec un OR à 5,25 pour le pronostic neurologique [95],

Bien que les populations de ces études ne soient pas comparables (durée de no-flow, durée de low-flow, âge...), il est possible que la différence en termes de bénéfice neurologique (OR 1,4 vs OR 5,25) soit partiellement expliquée par ces vitesses de réchauffement différentes.

C. Problématique des AC avec rythme non choquable

Comme abordé précédemment, de nombreux éléments suggèrent que l'efficacité du CCT dépend du niveau de sévérité des lésions cérébrales. La grande majorité des patients inclus dans les essais randomisés étaient des patients réanimés d'un AC extrahospitalier de cause cardiaque et avec un rythme choquable à la prise en charge, ce qui a rapidement engendré un questionnement sur l'efficacité de cette intervention thérapeutique chez les patients réanimés d'un AC avec rythme non choquable, qui constituent une majorité des patients admis en réanimation dans cette situation et dont le pronostic neurologique est classiquement beaucoup moins souvent favorable.

Chez ces patients, les données issues de la littérature concernant l'efficacité du CCT sont très controversées. Une méta-analyse publiée en 2011 [147] n'observait pas d'effet significatif du CCT sur le pronostic neurologique à 6 mois en incluant 1286 patients provenant de cohortes rétrospectives. Cette méta-analyse n'incluait pas les résultats d'une

cohorte prospective française [34] ainsi que ceux d'une cohorte prospective finlandaise [57] qui retrouvaient des résultats identiques. Enfin, deux cohortes rétrospectives allemandes [52, 53] n'observaient pas non plus de diminution de la mortalité lorsqu'un CCT entre 32 et 34°C était associé à une prise en charge considérée comme « complète » du patient (réalisation rapide d'une coronarographie, optimisation des paramètres hémodynamiques). A l'inverse, d'autres études (comportant les mêmes biais méthodologiques) concluaient quant à elles à une amélioration du pronostic. Deux études rétrospectives autrichiennes observaient une amélioration du pronostic neurologique lors de la réalisation d'une telle procédure sur un collectif de 374 patients [58] pour la première et sur un collectif de 828 patients pour la seconde [59] qui incluait une population composée de patients en rythme choquable et non choquable. Enfin, une équipe américaine observait également une amélioration du pronostic neurologique dans le cadre du rythme non choquable (OR 5,65 [1,66-19,23] ; p=0,0006) lors d'une étude cas témoin sur 100 ACR [148].

En parallèle, alors que les premières études rapportaient une bonne tolérance du CCT 32-34 [95, 96, 149], des études supplémentaires montraient que la réalisation d'une telle procédure pouvait s'accompagner d'une majoration du risque infectieux [140] notamment du risque du pneumopathie [150]. De plus, dans la plupart des cas, cette procédure impose une sédation et une curarisation qui interfère avec l'évaluation neurologique en prolongeant la durée de séjour en réanimation, gênant le repérage de certains symptômes (mouvements anormaux, convulsions) et empêchant ainsi leur traitement [151]. La réalisation d'un CCT entre 32 et 34°C est également suspecte d'entraîner une activation de la cascade inflammatoire [152] et de favoriser ainsi la survenue d'un « rebond hyperthermique » à l'arrêt de la procédure [153], rebond qui constitue un facteur aggravant le pronostic dans les suites d'un AC [77]. Enfin, le CCT 32-34 pourrait entraîner une aggravation de la défaillance hémodynamique ainsi que des besoins en amines vasopressives [154], aggravant ainsi le risque de choc « post-AC » et son effet péjoratif sur le pronostic [103].

Au total, de nombreux éléments incitaient à examiner avec précision le rapport risque-bénéfice du CCT chez les patients ayant présenté un AC en rythme non choquable, en réalisant un essai méthodologiquement rigoureux.

IX. Quelles questions encore en suspens ?

Ainsi, nous avons pu voir que malgré une connaissance approfondie de la physiologie guidant les bénéfices du CCT dans le contexte du syndrome post-AC, les recommandations se basent sur des études randomisées peu nombreuses et conduites dans des sous-groupes spécifiques qui ne sont pas nécessairement représentatif des patients pris en charge quotidiennement. Les différences entre les travaux de laboratoires sur de petits animaux permettant la réalisation d'un CCT ultra précoce et la transposition de ces travaux chez des humains dans un contexte particulier de patient instable, avec des ressources contraintes et la nécessité de réaliser d'autres interventions thérapeutiques dans la même période ont conduit les cliniciens à s'interroger sur le bien-fondé de la réalisation et du bénéfice de cette réalisation chez les patients y compris les patients pour lesquels une recommandation formelle avait été formulée par l'ILCOR.

En relation directe avec ces constats, trois domaines d'investigation nous sont apparus prioritaires car susceptibles de modifier la pratique courante et d'enrichir les hypothèses de recherche clinique ultérieure :

- Examiner le lien entre une modification éventuelle de la fréquence d'utilisation du CCT et le pronostic neurologique ultérieur au sein d'une population et sur une période définies ;
- Evaluer le bénéfice en termes de pronostic neurologique à distance de la réalisation d'un CCT à 33°C comparativement à une normothermie thérapeutique dans le cadre particulier de l'AC survenant en rythme non choquable ;
- Etudier le potentiel bénéfice neurologique de la réalisation d'un CCT en fonction de la sévérité des dégâts neurologiques évalués à l'admission du patient en réanimation.

Objectifs de la thèse

Les objectifs de la thèse étaient les suivants :

- Décrire l'évolution de l'utilisation du CCT au cours de la période 2011-2017 au sein du registre du Centre Expertise Mort Subite
 - o Décrire l'association entre ces évolutions et les modifications éventuelles du pronostic neurologique
 - o Décrire l'influence respective de l'évolution de chaque caractéristique sur les modifications éventuelles du pronostic neurologique
 - o Décrire l'influence potentiel de l'année de survenue de l'AC sur les modifications éventuelles du pronostic neurologique
- Evaluer le bénéfice en termes de pronostic neurologique à distance de la réalisation d'un CCT à 33°C comparativement à une normothermie thérapeutique dans le cadre particulier de l'AC survenant en rythme non choquable
- Etudier le potentiel bénéfice neurologique de la réalisation d'un CCT en fonction de la sévérité mesurée à l'admission du patient en réanimation
 - o Evaluer ce bénéfice dans 2 sources de données (européenne et américaine) afin d'étudier l'influence de cette intervention thérapeutique dans le cadre de deux organisations de soins pré hospitaliers différentes
 - o Evaluer un score permettant d'évaluer le pronostic neurologique à moyen terme à l'aide d'éléments mesurés dès l'admission du patient en réanimation dans 2 sources 2 données
 - o Evaluer le bénéfice potentiel du CCT dans des sous-groupes de patients de sévérité homogène.

Article 1. Evolution temporelle de l'utilisation du contrôle ciblé thermique après arrêt cardiaque et mesure de l'association avec le pronostic neurologique au sein du registre du centre d'expertise mort subite (Annexe : article 1. Page 92).

I. Eléments spécifique de contexte

Comme abordé précédemment, les révisions successives des recommandations internationales se sont basées sur l'analyse des deux essais randomisés publiés en 2002 par Bernard *et al* [95] et par le HACA group [106] dans le New England Journal of Medicine. Ces deux essais ont comparé la réalisation d'un CCT entre 32°C et 34°C pendant une durée de 12 heures [95] ou 24 heures [106] comparativement aux soins usuels de l'époque. Les deux essais ont démontré une amélioration significative du pronostic neurologique à sortie de l'hôpital [95] ou à 6 mois [106]. La publication simultanée de ces deux essais a conduit à l'incorporation d'une recommandation dans la révision 2005 des recommandations ILCOR sur la réalisation d'un CCT lors de la prise en charge des AC restant comateux après RACS [155]. Plusieurs limites de ces deux essais ont été soulignées par Nielsen *et al* [156]: le non-respect d'un strict contrôle de la fièvre dans le bras contrôle alors que la fièvre est associée à un pronostic neurologique défavorable [77], l'inclusion uniquement de patients avec AC survenant en rythme choquable initial mais également le faible effectif dans les 2 études, la méthode de randomisation inadéquate basée sur le jour d'inclusion [95]. De plus une méta-analyse réalisée sur les deux essais combinés ne permettait pas de conclure au bénéfice du CCT 32-34 (OR 0.92 [0.56-1.50]) [156]. Devant les biais possibles relevés, un nouvel essai randomisé multicentrique comparant un CCT à 33°C par rapport à un CCT à 36°C (pour éviter toute fièvre dans le groupe contrôle) et publié en 2013 sous le nom de « Targeted Temperature Management » trial [107] a été conduit. Cet essai impliquait un contrôle strict de la température dans les deux groupes comparateurs. Les critères d'inclusion élargissaient la population aux patients avec un rythme initial non choquable et le critère de jugement choisi était la survie à 6 mois, considéré comme plus appropriée par les investigateurs. Les résultats de cette étude n'ont pas observé de bénéfice en terme de mortalité ou de pronostic neurologique lors de la réalisation d'un CCT à 33°C comparativement à un CCT à 36°C après AC de cause cardiaque suggérant une équivalence entre les deux cibles thermiques.

Cette publication a été suivie rapidement de mise à jour de la part des experts suggérant un élargissement de la cible thermique entre 32° et 36°C [45]. La publication de cet essai et son interprétation ont ainsi conduit certains cliniciens à une modification des objectifs thermiques mais également pour certains à l'abandon de tout CCT [157, 158]. L'objectif de notre premier travail était donc d'analyser les variations temporelles de l'utilisation du CCT après AC et notamment après la période fin 2013 – début 2014 suite à la publication du TTM trial.

II. Matériel et méthodes

L'unité INSERM U970 a mis en place un registre des AC dans le grand Paris depuis mai 2011, incluant tous les patients âgés de plus de 18 ans victime d'AC sur les départements 75, 92, 93, 94. Ce registre a fait l'objet de multiples publications antérieures [3, 159, 160].

Pour assurer l'exhaustivité des données, le registre du CEMS collecte en temps réel l'ensemble des cas d'AC extrahospitalier au sein de la zone géographique du Grand Paris (Paris et les départements du 92, 93 et 94) grâce à une étroite collaboration des équipes médicales pré-hospitalières, du SAMU et de la brigade des sapeurs-pompiers de Paris (BSPP). Pour chaque AC extrahospitalier pris en charge par la BSPP ou par le SAMU, un rapport nominatif est envoyé hebdomadairement au CEMS. Secondairement, le CEMS organise la récupération des données pré-hospitalières, le suivi des survivants dès leur arrivée en réanimation et jusqu'à leur retour à domicile.

Pour assurer l'exhaustivité des données, le CEMS contrôle rétrospectivement à partir des données du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI) issues des centres hospitaliers receveurs.

Le recueil des données a fait l'objet d'un double contrôle de qualité. Les données sont initialement recueillies par des assistants de recherche clinique dédiés à cette recherche, puis bénéficient 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 aux données sources.

A. Cas inclus

Tous les patients ayant été pris en charge et ayant présenté un RACS ont été inclus dans l'analyse. Les critères de non inclusion étaient les suivants : patients de moins de 18 ans, présentant un AC de cause circonstancielle (noyade, pendaison...), patients ayant été transférés pour implantation d'une assistance circulatoire extracorporelle dans le cadre d'un AC réfractaire, patients transférés pour une procédure de don d'organe à cœur arrêté.

B. Données recueillies

Le recueil des données a été réalisé selon les critères d'Utstein [17], règle de collecte internationale de données dans l'arrêt cardiaque (figure 7). Ces données sont l'âge, le sexe, le lieu de l'AC, l'année de survenue, la présence d'un témoin, la réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire par le témoin, le rythme initial (choquable, non choquable), la dose cumulée d'adrénaline pendant la réanimation initiale, la durée entre l'AC et la réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire, la durée entre la réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire et la récupération d'une activité cardiaque efficace.

Pendant la phase intra-hospitalière, après admission en réanimation, sont relevés : le pH artériel à l'admission en réanimation, la présence d'un choc post-RACS (défini par la nécessité d'un support vasopresseur pendant au moins 6 heures après le RACS pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 60mmHg), la réalisation d'un CCT entre 32°C et 36°C, la réalisation d'une coronarographie, le statut neurologique à la sortie de réanimation évalué par le Cerebral Performance Categories score [161].

Le critère de jugement principal est une évolution neurologique favorable à la sortie de l'hôpital évaluée par un score CPC de 1 ou 2. Le critère de jugement secondaire était la survie à la sortie de l'hôpital.

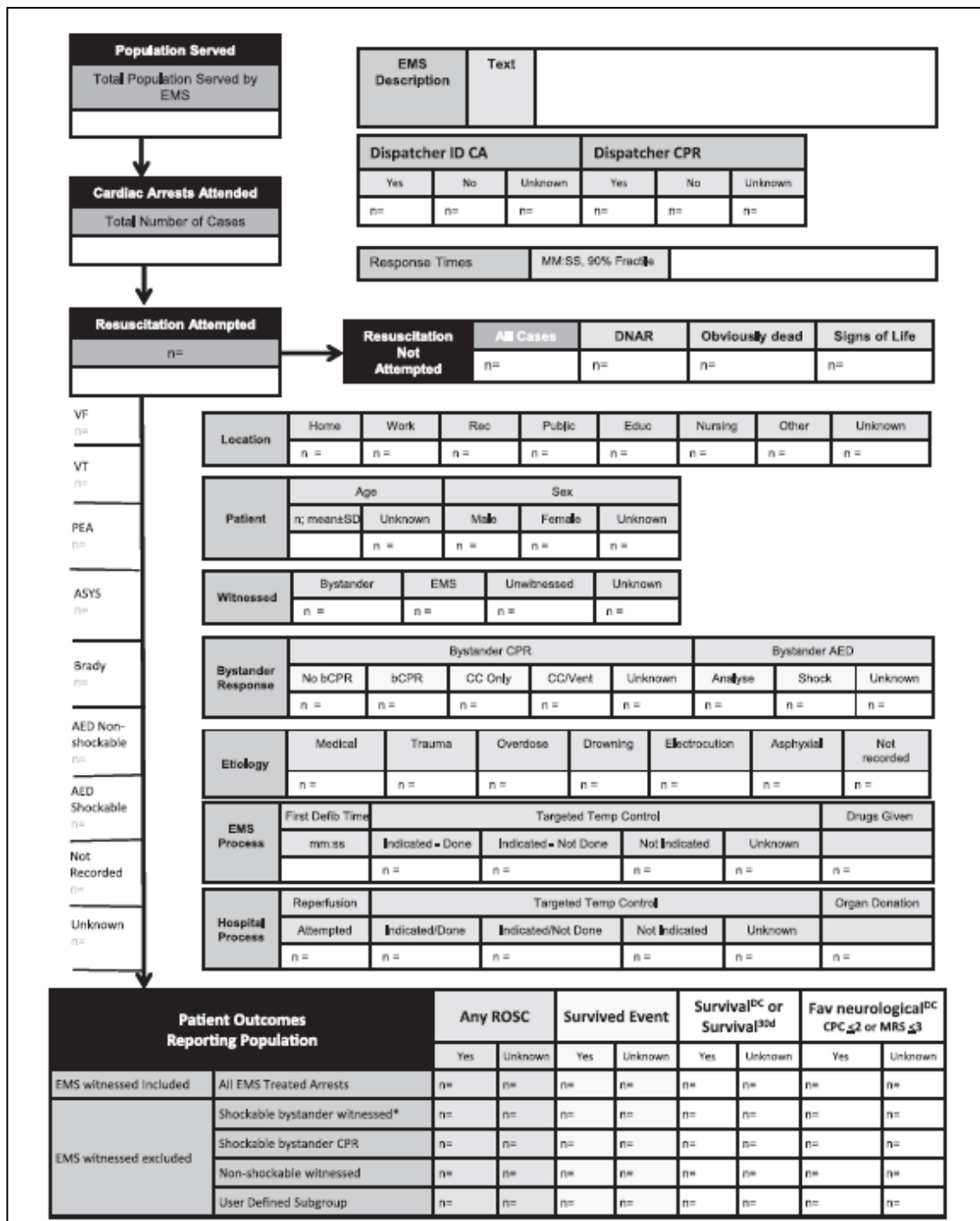


Figure 7 : Exemple de formulaire de collection Utstein selon Perkins *et al* [17].

C. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par des proportions et les variables quantitatives par la moyenne ± écart type ou la médiane [IQR] selon la normalité de la distribution. La comparaison des proportions a été réalisée par un test du Chi² de Pearson ou

un test exact de Fisher en fonction des conditions d'application. La comparaison des variables quantitatives a été réalisée par un T-test ou un test de Mann-Wilcoxon en fonction des conditions d'application.

Concernant la variable année de survenue de l'AC, nous avons utilisé 2 méthodes d'analyses :

- Analyse utilisant l'année de survenue en variable discrète,
- Analyse en variable catégorielle selon des catégories préétablies selon la temporalité par rapport à la publication du TTM trial [107] : P1 (2011), P2 (2012-2013), P3 (2014), P4 (2015-2017).

L'association entre les caractéristiques de l'AC et la réalisation d'un CCT a été étudiée. Puis une analyse temporelle a évalué les modifications des caractéristiques et particulièrement l'utilisation de CCT au cours du temps (un test de tendance).

L'association univariée entre chaque caractéristique de survenue ou de prise en charge de l'AC et le pronostic neurologique à la sortie de réanimation a ensuite été étudiée. Après identification des variables produisant une valeur de p inférieure à 0,2 et/ou présentant une pertinence clinique, nous avons construit un modèle de régression logistique entre ces différentes caractéristiques et le pronostic neurologique a été construit en incluant l'année de survenue.

Les variables suivantes ont été inclus dans le processus de sélection de modèle multivarié : l'âge, le sexe, le lieu de l'AC, l'année de survenue, la présence d'un témoin, réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire par le témoin, le rythme initial (choquable, non choquable), la dose cumulée d'adrénaline pendant la réanimation initiale, la durée entre l'AC et la réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire, la durée entre la réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire et la récupération d'une activité cardiaque efficace, le pH artériel à l'admission en réanimation, la présence d'un choc post-RACS, la réalisation d'un CCT 32-36, la réalisation d'une coronarographie. Une procédure de sélection pas à pas descendante a été adoptée.

Une méthode d'imputations multiples en chaîne a été utilisée afin de prendre en compte les données manquantes. Après vérification de l'hypothèse d'occurrence des données

manquantes au hasard (MAR), une imputation chaînée a été réalisée (10 jeux de données imputés, 10 itérations).

Dans une analyse de sensibilité visant à évaluer l'influence des facteurs pronostiques dans le temps, nous avons inclus dans le modèle multivarié un terme d'interaction (produit croisé) entre l'année et les co-variables d'intérêt (rythme initial, massage cardiaque externe initié par le témoin, CCT). Le seuil de significativité retenu pour ces analyses était de 0,10.

Par ailleurs nous avons également évalué l'influence du CCT sur le pronostic neurologique en tenant compte des tendances temporelles. Nous avons utilisé une analyse de régression segmentée des données de séries chronologiques interrompues en utilisant le temps classé en 4 sous-périodes a priori (P1, P2, P3 et P4, définies en ci-dessus). Cette méthode permet d'évaluer dans quelle mesure une intervention a changé un résultat d'intérêt, immédiatement et dans le temps [162].

Tous les tests réalisés étaient bilatéraux et le seuil de significative statistique était fixé $P < 0,05$. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel STATA 14.0 (Lakeway Drive, TX, USA).

III. Résultats

Sur les 25059 AC répertoriés dans le registre entre mai 2011 et décembre 2017, 3925 (15%) ont été inclus dans l'analyse. Les causes de non inclusion sont décrites dans la figure 8.

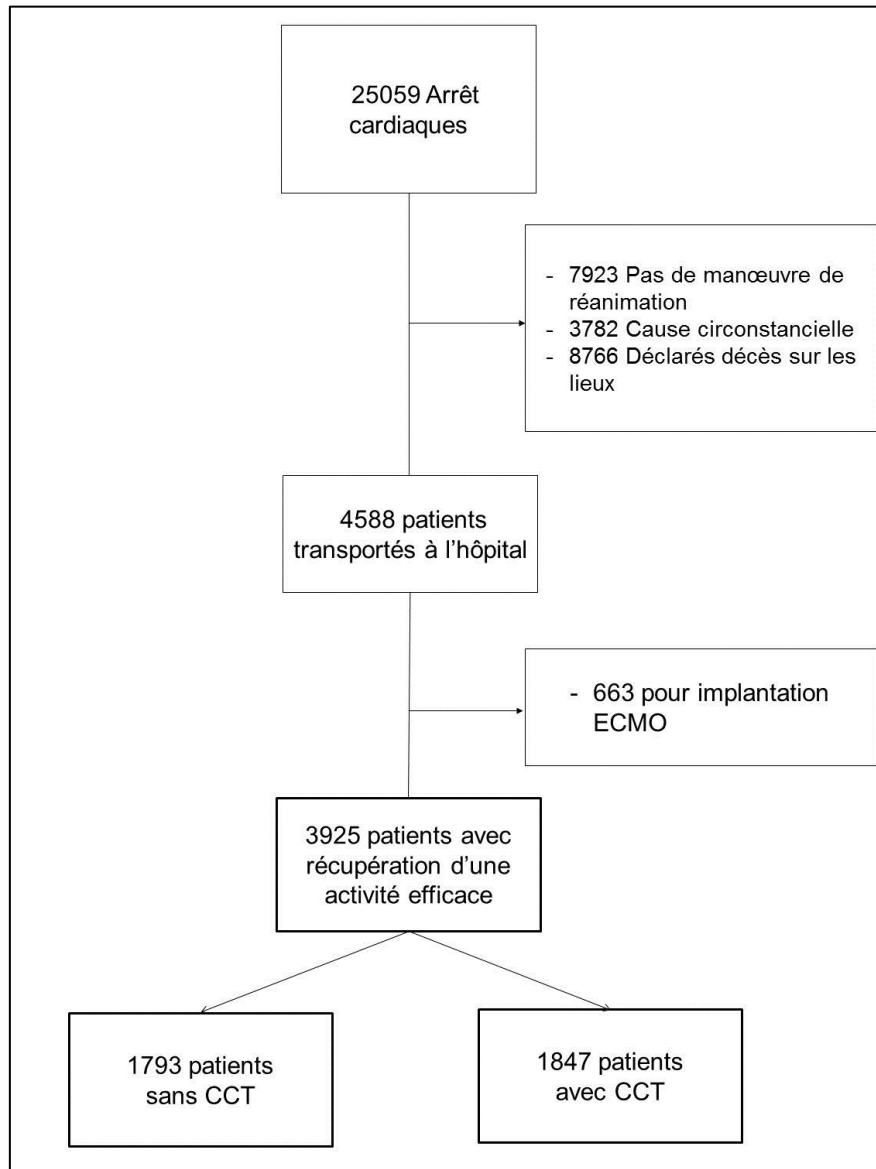


Figure 8 : Flowchart de l'étude 1.

Les patients ayant reçu un CCT lors de leur séjour en réanimation (n=1847 ; 47%) étaient de manière significative plus fréquemment des hommes (71% vs 65% ; p<0,001), moins âgés (61±15 ans vs 64±16 ans ; p<0,001), l'AC survenant plus souvent devant témoin (92% vs 87% ; p<0,001), avec réalisation d'un massage cardiaque (65% vs 63% ; p<0,001), le rythme était plus fréquemment choquable (58% vs 33% ; p<0,001). Enfin, la proportion de coronarographies réalisées chez les patients ayant reçu un CCT était plus importante par rapport à ceux qui n'en avait pas reçu (80% vs 43% ; p<0,001). Le pronostic neurologique favorable à la sortie de l'hôpital était significativement plus élevé dans le groupe de patients traités par CCT (33% vs 15% ; p<0,001).

Le pronostic neurologique à la sortie de l'hôpital est resté stable au cours de la période observée (23% en 2017 vs 19% en 2011 ; P=0,76). Parallèlement, la proportion de témoin réalisant un massage cardiaque a significativement augmenté (55% vs 73%, P<0,001) et la proportion de patients présentant un choc post-ressuscitation a diminué (74% vs 42%, P<0,001).

La proportion de patients ayant reçu un CCT de 2011 à 2017 a significativement décreu (55% vs 37%, P<0,001) (figure 9).

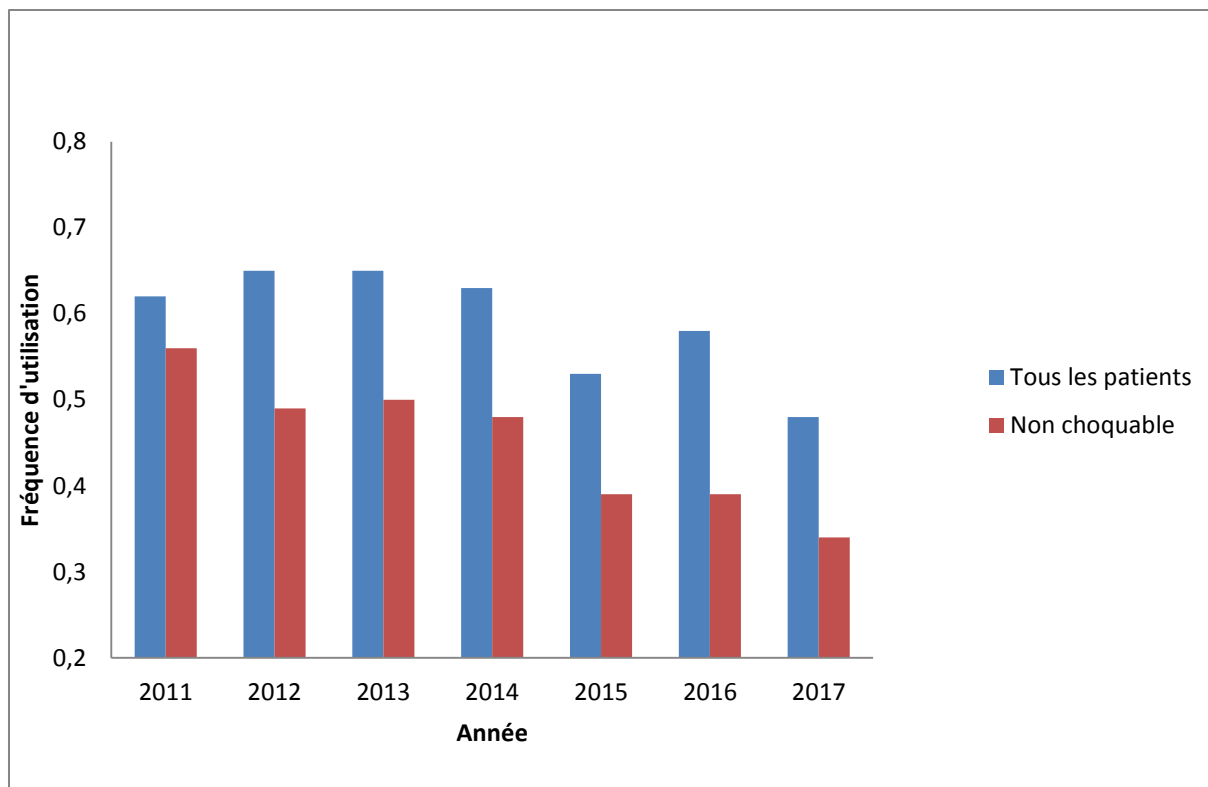


Figure 9 : Evolution de l'utilisation du CCT entre 2011 et 2017

Dans les analyses de sensibilité, dans le modèle multivarié global, aucun terme d'interaction avec le temps (rythme initial, massage par le témoin, CCT) testé n'était significatif ($p > 0,10$ pour les 3 interactions).

En régression linéaire segmentaire, nous avons observé que l'association entre la fréquence d'utilisation du CCT et la période avait diminué entre 2014 comparativement à 2012-2013 (OR 0,78 [0,64-0,96] ; $p=0,02$) mais également entre 2015-2017 comparativement à 2014 (OR 0,77 [0,63-0,94] ; $p=0,009$). L'association entre le pronostic neurologique et la période était significative uniquement pour la période 2015-2017 comparativement à 2014 (OR 0,77 [0,62-0,95] ; $p=0,015$).

IV. Discussion

Nous avons observé une diminution de la fréquence d'utilisation du CCT au cours de la période 2011-2017 au sein du registre du centre d'expertise mort subite de la région du grand Paris. Malgré une amélioration des caractéristiques de prise en charge pré hospitalière des AC, nous n'avons pas observé d'amélioration du pronostic neurologique chez les patients victimes d'AC sur la période.

Nos données sont similaires aux données provenant de registre nord-américain [157, 163]. Néanmoins, il est important de remarquer que ces études (y compris la nôtre) ne comportent pas de données individuelles de température. Ainsi, on ne peut extrapoler la température visée en dehors de l'intervalle conseillé par les recommandations i.e. entre 32 et 36°C. Dans une étude néo-zélandaise complémentaire, Salter *et al* n'ont pas analysé la proportion de patients bénéficiant d'un CCT au cours du temps mais les températures minimales et maximales durant les 24^{ères} premières heures du séjour en réanimation. Ainsi, ils ont observé que la proportion de patients présentant une température supérieure à 38°C avait significativement augmenté entre la période pré-TTM trial et la période post-TTM trial (12,8% vs 16,5% ; $p < 0,001$). Cette augmentation était associée significativement à une augmentation de la mortalité sur la même durée après ajustement sur un score de gravité (ANZROD) local : OR : 1,27 [1,13-1,43] ; $p < 0,001$).

Article 2. Hypothermie thérapeutique après un arrêt cardiaque en rythme non choquable à l'arrivée des secours. Etude HYPERION (Annexe : article 2. Page 103).

I. Eléments spécifiques de contexte

Les recommandations internationales suggèrent de réaliser un CCT entre 32 et 36°C après arrêt cardiaque lorsque le rythme cardiaque à la prise en charge est choquable [45]. Dans le cadre d'un rythme non choquable, le CCT est considéré avec une recommandation faible et un bas niveau de preuve [45]. En effet, les études randomisées testant l'intérêt du CCT incluent très majoritairement voire exclusivement des patients en AC en rythme initial choquable. Quelques analyses en sous-groupe dans la population des patients en rythme initial non choquable ont été réalisées avec pour principale limite les faibles effectifs. Ainsi Frydland *et al* [164] dans une étude post hoc de l'essai clinique TTM de Nielsen *et al* [107] n'a pas permis de conclure sur l'intérêt de cette intervention dans ce contexte particulier chez 178 patients en rythme non choquable (OR : 1,5 [0,21-12,5] ; p=0,69) alors qu'il s'agit de la modalité d'AC la plus fréquente actuellement [19].

Concernant les nombreuses études non randomisées (près de 40 études selon Freund *et al* [165]), on peut citer quelques études aux résultats discordants:

- Des études suggérant un intérêt du CCT à 33°C [166, 167] :
- Des études suggérant un effet neutre [103, 168]
- Des études suggérant une aggravation du pronostic [169, 170]

En complément, deux méta-analyses l'une publiée en 2011 [171] incluant uniquement les patients en rythme non choquable, la seconde plus récente [171] incluant tout rythme initial n'observait pas d'amélioration du pronostic neurologique (OR : 0,93 [0,88-1,00]).

Devant le bas niveau de recommandation, les résultats contradictoires des études cliniques et l'absence d'essai randomisé sur cette population, nous nous sommes interrogés sur le rôle potentiel du CCT sur le pronostic chez les patients présentant un AC en rythme initial non choquable.

Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service de réanimation du centre hospitalier départemental de Vendée (La Roche Sur Yon, France) entre janvier 2008 et juillet 2011. Les critères d'inclusion étaient : AC ayant été réanimé avec succès, et rythme non choquable à l'arrivée des secours (dissociation électromécanique, asystolie) selon les critères d'Utstein [17]. Les critères d'exclusion étaient : absence de récupération d'une activité cardiaque efficace, diagnostic clinique d'état de mort encéphalique à l'admission en réanimation, décision d'arrêt de soins à l'admission en réanimation. Nous avons observé une amélioration non significative de la proportion de patient présentant une évolution neurologique favorable à 3 mois (score CPC 1 ou 2) : 20% vs 14% mais sans ajustement pour des co-variables associées au pronostic [172].

Ainsi, les données de la littérature discordante nous ont incités à construire un essai randomisé spécifiquement dédié aux patients victimes d'AC en rythme non choquable : l'essai HYPERION. Notre hypothèse était que la réalisation d'un CCT à 33°C après la survenue d'un AC en rythme non choquable permettait d'améliorer le pronostic neurologique à J90 évalué grâce au score CPC.

II. Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude multicentrique randomisée en deux bras parallèles testant la supériorité d'un CCT à 33°C comparativement à un CCT à 37°C après arrêt cardiaque en rythme non choquable. Le design et le protocole de l'étude ont fait l'objet d'une publication dans *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* [173].

A. Intervention

L'intervention consistait à réaliser un CCT avec un objectif thermique fixé à 33°C dans le groupe intervention puis à réchauffer le patient avec un objectif de vitesse entre 0.25 et 0.5°C/h puis à réaliser un contrôle de la température avec un objectif de 37° pendant 24 heures supplémentaire compte tenu des données suggérant une association entre survenue d'un rebond hyperthermique et pronostic neurologique [174]. Dans le groupe contrôle la température était maintenue pendant 48 heures à 37° en évitant toute température supérieure à 37.5°C (figure 10).

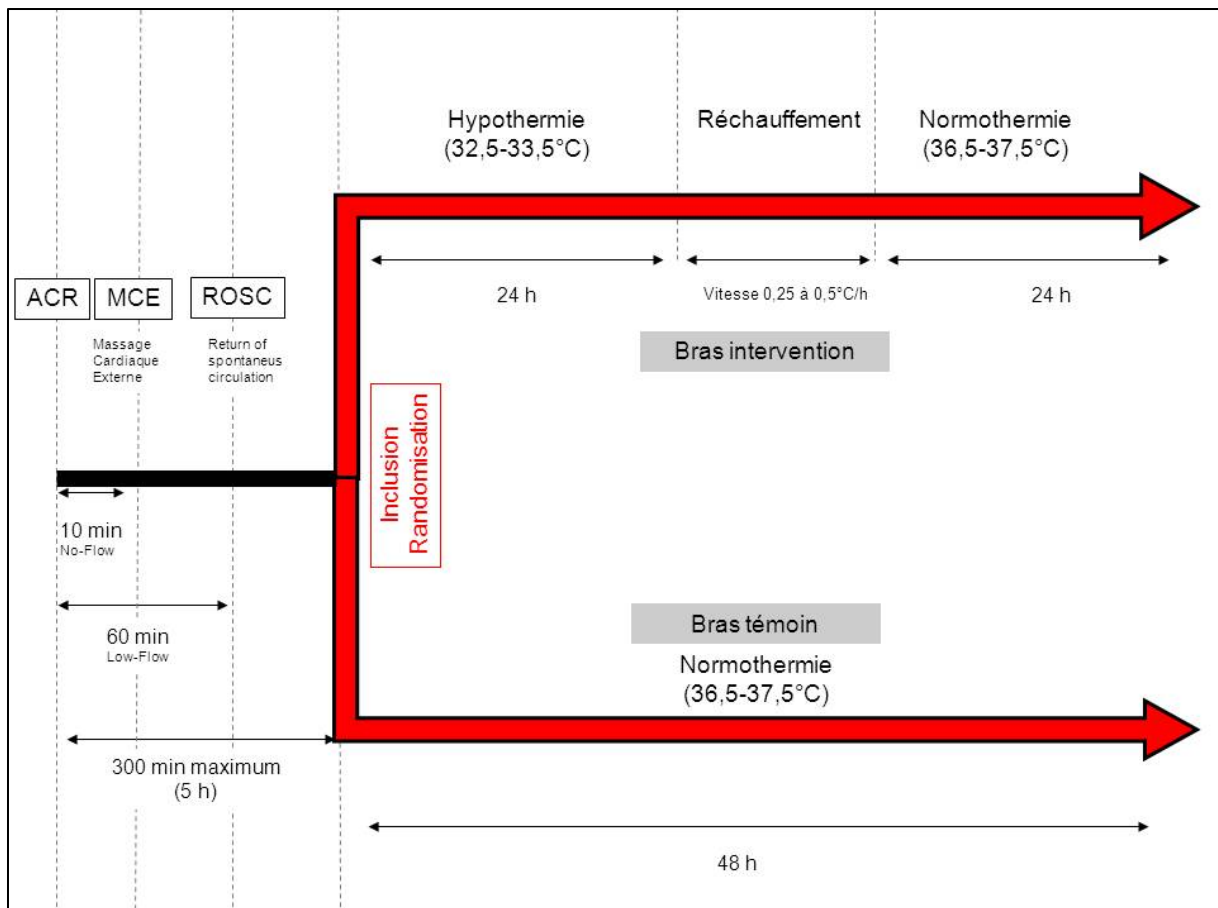


Figure 10 : Schéma récapitulatif des interventions dans les groupes 33 et 37°C.

B. Objectifs principal et secondaires

Objectif principal

L'objectif principal était de démontrer une amélioration du pronostic neurologique évalué à l'aide de l'échelle « Cerebral Performance Categories » à J90 (nombre de patients présentant un score CPC à 1 ou 2 à J90 / nombre de patients inclus dans l'étude) chez les patients ayant été pris en charge pour un arrêt cardiaque présentant un rythme cardiaque ne nécessitant pas la réalisation d'un choc électrique externe (asystolie ou dissociation électromécanique) lors de l'arrivée des secours (présence d'un DSA sur place, DSA des pompiers, défibrillateur manuel de l'équipe du service mobile d'urgence et de réanimation) et avant l'injection d'adrénaline grâce à la réalisation d'une période de CCT à 33°C par rapport à la réalisation d'un CCT à 37°C.

Les objectifs secondaires étaient de comparer entre les deux groupes :

- Mortalité en réanimation
- Mortalité hospitalière
- Mortalité à J90
- Estimation de la qualité de vie du patient à J90
- Estimation de l'autonomie du patient à J90
- Estimation neuro-cognitive du patient à J90
- Estimation du nombre de patients présentant des symptômes de stress post traumatique à J90
- Durée d'hospitalisation en réanimation
- Durée de ventilation mécanique
- Hémorragie sévère
- Incidence des infections nosocomiales
- Incidence des pneumonies d'inhalation
- Incidence des pneumonies acquises sous ventilation mécanique
- Incidence des infections urinaires nosocomiales
- Incidence des infections de cathéter intravasculaire nosocomiales
- Nécessité du recours à un traitement vasopresseur
- Nécessité du recours à une épuration extra-rénale
- Œdème pulmonaire cardiogénique
- Crise convulsive
- Arythmie cardiaque sévère

C. Critère d'inclusion et de non inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient ayant été pris en charge pour un arrêt cardiaque en rythme non choquable à l'arrivée des secours et réanimé avec succès.
- Coma persistant au moment de l'inclusion (score de Glasgow inférieur ou égal à 8) en l'absence de sédation. Si le patient est sédaté à l'admission en réanimation, le score de Glasgow retenu sera le dernier score évalué par le médecin ayant assuré la prise en charge pré-hospitalière du patient.

Les critères de non-inclusion étaient :

- Durée de no-flow > 10 minutes (période entre la survenue de l'arrêt cardiaque et le début du massage cardiaque externe).
- Durée de low-flow > 60 minutes (période entre le début du massage cardiaque externe et la récupération d'une activité cardiaque efficace au plan hémodynamique).
- Patient ayant un score de Glasgow supérieur à 8 au moment de l'inclusion.
- Instabilité hémodynamique majeure (Dose de Noradrénaline et/ou Adrénaline > 1 µg/kg/min pour maintenir une PAM > 65 mmHg).
- Moribond
- Présence d'une cirrhose confirmée histologiquement de classe Child C
- Mineur (<18 ans)
- Femme enceinte, parturiente ou allaitante.
- Patient hospitalisé sans consentement et/ou privé de liberté par décision de justice
- Patient sous tutelle ou curatelle
- Inclusion préalable dans un protocole de recherche avec tirage au sort, et dont le critère de jugement principal porte sur la mortalité
- Absence de sécurité sociale
- Refus de la personne de confiance ou du patient

D. Données recueillies

Les données recueillies étaient : âge, sexe, lieu de l'arrêt cardiaque, présence d'un témoin, réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire par le témoin, rythme initial (choquable, non choquable), dose cumulée d'adrénaline, durée entre l'arrêt cardiaque et la réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire, durée entre la réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire et la récupération d'une activité cardiaque efficace, caractéristiques de l'électrocardiogramme post-ressuscitation, variables biologiques à l'admission en réanimation et au cours du suivi, réalisation d'un contrôle ciblé thermique et surveillance de ce contrôle lors de la période d'intervention et au-delà, réalisation d'une coronarographie et d'une angioplastie transluminale, survenue d'évènements indésirables prédéfinis, durée de séjour et durée de ventilation mécanique, modalités de décès et caractéristiques d'une éventuellement décision de limitation thérapeutique, statut neurologique à J90 évalué par le Cerebral Performance Categories score [161] ainsi que des scores de qualité de vie ou de stress post-traumatique : 36-Items Short Form for Health Survey [175]; Index Activity of Daily Living [176]; Mini Mental State Examination [177]; Impact Event Scale Revised [178].

E. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée selon un plan d'analyse préétabli. L'analyse a été conduite selon le principe de l'analyse en intention de traiter. Compte tenu de l'importance respective de la prise en charge en réanimation dans chaque centre participant et de la cause de l'arrêt cardiaque sur le pronostic neurologique, la randomisation a été stratifiée sur le centre d'inclusion ainsi que sur la cause estimée de l'arrêt cardiaque à l'admission en réanimation (cardiaque / extracardiaque).

Description des échantillons à l'inclusion

Les groupes issus de la randomisation ont été comparés au moyen de statistiques descriptives. Aucun test statistique n'a été réalisé.

Echantillons d'analyse

L'analyse a été réalisée en intention de traiter, chaque sujet restant dans le groupe dans lequel il a été randomisé, quoi qu'il advienne.

Analyse du critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée au moyen d'un test du χ^2 de Pearson. Une méthode d'imputation par défaut était prévue pour les patients ne pouvant être évalués à J90 avec l'imputation d'un décès pour ces patients. Il était prévu de réaliser deux analyses intermédiaires au terme des 200 premières inclusions puis des 400 premières inclusions. Le comité indépendant a appliqué la règle de Peto et Haybittle [106] à savoir :

- le degré de signification associé à la première analyse était de 0,001
- le degré de signification associé à la seconde analyse était de 0,001
- le degré de signification associé à l'analyse finale est de 0,049

Ce qui permettait de conserver une erreur globale de première espèce égale à 5%.

Enfin une analyse ajustée sur les critères de stratification a été réalisée.

Analyse des critères secondaires

Les critères de jugement secondaires associés à une variable binaire (nécessité d'épuration extra-rénale, œdème aigu pulmonaire cardiogénique, pronostic neurologique à J90 après binarisation) ont été analysés au moyen d'un test du χ^2 de Pearson.

Les critères de jugement secondaires associés à une variable quantitative (bilans biologiques, durée de séjour, de ventilation...) ont été analysés au moyen d'un test t de Student ou d'un test de Mann-Whitney. Une analyse en risque compétitif a été réalisée pour les événements dont le décès et/ou l'extubation était compétitif.

F. Calcul d'effectif

Selon les études prospectives randomisées dans le cadre des arrêts cardiaques en rythme choquable, on observait une amélioration du pronostic neurologique grâce à la réalisation d'une période de contrôle ciblé de la température entre 32 et 34°C avec un facteur protecteur compris entre 2 et 5 [95, 96, 179]. Néanmoins, on observait dans les études rétrospectives non randomisées réalisées dans le cadre des arrêts cardiaques en rythme non

choquable que ce facteur était compris entre 1,2 et 1,3 [147] avec les limites liées à ce type d'étude.

D'autre part, la survie avec un pronostic neurologique favorable (score CPC à 1 ou 2) était estimée entre 10% [103] et 25% [180] dans le cadre d'un arrêt cardiaque en rythme non choquable avant l'avènement du contrôle ciblé de la température entre 32 et 34°C. En prenant donc en compte : un facteur de 1,65 (soit une survie de 23% dans le groupe intervention), une survie de 14% dans le groupe témoin, un risque alpha de 5% et bêta de 20%, on estimait la taille de chaque groupe à 292 patients soit 584 patients au total (méthode de Fleiss).

III. Résultats

Entre janvier 2014 et janvier 2018, nous avons screené 4466 patients et inclus 584 patients. Le premier motif de non inclusion était la survenue de l'arrêt cardiaque en rythme choquable (n=1435) puis le patient était qualifié de moribond par le médecin en charge (n=627). Sur les 584 patients inclus, 3 patients ont retiré leur consentement permettant l'analyse de 581 patients au final. Sur les 284 patients randomisés dans le bras CCT33, 29 (10,2%) ont été évalués avec un score CPC à 1 ou 2 à J90, comparativement à 17 (5,7%) patients sur les 294 randomisés dans le bras CCT37, différence qui est statistiquement significative (différence absolue : 4,5% [0,1 – 8,9%] ; p=0,04). En analyse ajustée sur les critères de stratification cette différence demeure significative (différence absolue : 4,9% [0,5-9,3%] ; p=0,03).

Il n'y a pas de différence significative de mortalité à J90 entre les groupes de randomisation (81,3% vs 83,2% ; -1,9% [-8,0 ; 4,4%]) et il n'existe pas de différence significative en termes de survenue d'évènements indésirables entre les 2 groupes de randomisation notamment pour les complications infectieuses dont la pneumopathie d'inhalation (25,7 vs 21,9% ; HR 1,19 [0,87 - 1,63]).

Les résultats des analyses intermédiaires étaient similaires lors de la première et de la deuxième analyse intermédiaire (figure 11).

Analyse intermédiaire n°1 (200 patients)

| Groupe expérimental (n ₁ =105) | Groupe contrôle (n ₂ =95) | Différence & IC95% | P |
|---|--|---------------------|-------|
| 11 patients ayant un bon pronostic neurologique à J90 soit 10.5% [5.3% ; 18.0%]* | 3 patients ayant un bon pronostic neurologique à J90 soit 3.2% [0.7% ; 9.0%]* | 7.3% [0.5% ; 14.2%] | 0.043 |

* Intervalle de confiance exact utilisé du fait du faible nombre de patients concernés.

Analyse intermédiaire n°2 (400 patients)

| Groupe expérimental (n ₁ =198) | Groupe contrôle (n ₂ =202) | Différence & IC95% | p |
|---|---|---------------------|-------|
| 19 patients ayant un pronostic neurologique favorable à J90 soit 9.6% [5.5% ; 13.7%] | 9 patients ayant un pronostic neurologique favorable à J90 soit 4.5% [1.6% ; 7.3%] | 5.1% [0.1% ; 10.1%] | 0.044 |

Figure 11 : Représentation des 2 analyses intermédiaires

Plusieurs études ancillaires prévues par le protocole ou « post-hoc » sont en cours actuellement : analyse des données psychométriques chez les patients interrogés à 3 mois (Annexe), analyse centralisée de la valeur pronostique du dosage du NSE (Annexe).

IV. Discussion

Nous avons démontré que la réalisation d'une procédure de CCT à 33°C durant 24 heures après un arrêt cardiaque en rythme non choquable améliore le pronostic neurologique à 3 mois évalué par le score CPC comparativement à un strict contrôle de la normothermie à 37°C.

Grâce à l'inclusion de patients victimes d'AC de cause cardiaque mais également extracardiaque d'une part et par l'utilisation de critère de non inclusion concernant les durées de no-flow et de low-flow d'autre part, l'étude HYPERION a inclus une population homogène en termes de pronostic neurologique comparativement aux études randomisées précédentes notamment au TTM trial : ainsi le pronostic neurologique dans le groupe contrôle est à titre d'exemple dix fois moins fréquemment favorable (5,7% vs 48%). Ainsi, alors que le pronostic neurologique favorable est situé entre 50 et 70% pour les patients admis vivant en réanimation après un arrêt cardiaque de cause cardiaque survenant en rythme choquable [107, 181], uniquement 5.7% à 10.2% des patients présentant un arrêt cardiaque de toute cause survenant en rythme non choquable survivent avec un pronostic neurologique favorable à 3 mois [182]. Il est notable de relever dans le présent essai que plus de 60% des patients sont décédés suite à une décision de limitation des thérapeutiques actives (contre 29% dans le TTM trial) : résultat néanmoins logique compte tenu de la gravité de ces patients. Ainsi, nous avons confirmé, l'hypothèse initiale selon laquelle le bénéfice neurologique du CCT était substantiel chez les patients présentant des lésions neurologiques majeures secondaires au syndrome post-ressuscitation.

Il convient de souligner qu'il y a eu 4466 patients screenés durant la période de l'étude, plus de 30% des patients l'étaient soit pour un rythme choquable (1435 patients) soit présentait un état d'éveil n'indiquant pas d'utilité à un CCT à 33° (308 patients). Nous confirmons ainsi que le rythme non choquable est le type d'AC le plus fréquent actuellement pour les patients ayant présenté un RACS et admis en réanimation. Enfin, l'utilisation pour la première fois de critère de non inclusion concernant notamment les durées de réanimation (no-flow et low-flow) a permis de fixer des critères objectifs pour éviter l'inclusion de patient au pronostic trop sombre pour bénéficier de l'intervention.

Article 3. Association entre le pronostic neurologique et la réalisation d'un contrôle ciblé thermique en fonction des dégâts cérébraux évalués à l'admission en réanimation à l'aide d'une cohorte française et nord-américaine (Annexe : Article 3. Page 120).

I. Éléments spécifiques de contexte

A l'époque de la médecine personnalisée, il est de plus en plus discuté aussi dans le domaine de l'AC, de l'individualisation de toute intervention réalisée en fonction de la typologie des patients pour obtenir un bénéfice maximal. Ainsi, les études portant sur l'intérêt du CCT après AC ont présenté des critères d'inclusion et de non inclusion similaires : population homogène en termes de cause responsable de l'AC et/ou de circonstances de l'AC avec une intervention délivrée ensuite de manière similaire à tous sans individualisation alors que le pronostic neurologique global des patients regroupe en pratique des populations de gravité variables. Toutefois, il est envisageable que le CCT par son mécanisme d'effet souhaité n'a pas la même influence selon la sévérité initiale, souvent déterminée par les circonstances et le profil des patients victimes d'AC.

Afin d'explorer le bénéfice du CCT en fonction de la profondeur des lésions neurologiques présentes à l'admission, Testori *et al* ont observé l'effet du no-flow (délai entre l'AC et l'initiation de la RCP) sur l'impact du bénéfice neurologique obtenu par la réalisation d'un CCT à 33° [183]. Ils ont observés que le bénéfice était maximal pour les patients ayant présenté une durée de no-flow supérieure à 8 minutes. Dans une analyse complémentaire portant uniquement sur le low-flow (délai entre le début de la RCP et l'obtention d'un RACS), les auteurs observaient une amélioration uniquement pour des durées inférieures à 30 minutes [184]. A contrario, une analyse post-hoc de TTM trial ne montrait pas d'association entre la durée de réanimation pré-hospitalière et le bénéfice lié à la réalisation du CCT [185]. L'interprétation de ce résultat est limitée par la sélection des patients inclus dont la durée médiane de no-flow était inférieure ou égale à 1 minute, valeur nettement plus basse que l'observation des AC en population générale et décrite dans les registres.

Afin de pouvoir prendre en compte cette hétérogénéité de population et de gravité des patients, plusieurs scores ont été récemment développés dans le contexte particulier de l'AC. En effet, pendant plusieurs années, les scores de sévérité couramment employés en

réanimation (IGS2, APACHE 2, SOFA) ont été évalués dans le cadre particulier de l'AC. Cette évaluation a abouti à la conclusion que ces scores en raison d'une calibration et d'une discrimination non acceptable n'étaient que très peu utilisés dans le cadre de l'AC [186-190]. Afin d'éviter ces écueils, et dans le cadre restreint de l'AC extrahospitalier, actuellement dix scores calculés à l'admission hospitalière du patient et permettant une évaluation collective du pronostic à moyen terme ont été développés. Les principaux éléments pris en compte sont les circonstances de l'AC et certaines caractéristiques à l'arrivée en réanimation. Parmi eux, on peut citer : CAHP [191] ; OHCA [192] ; CREST [193] ; Score d'Eertmans [194] ; C-Graph [195] ; TTM [196] ; CAST [197] ; NULL-Please [198] ; PCAC [199].

Dans ce cadre, nous avons donc souhaité utiliser le CAHP score développé en France pour explorer le bénéfice lié au CCT en fonction de la gravité des lésions neurologiques mesurée à l'admission en réanimation. Pour améliorer la validité externe de nos résultats, nous avons disposé de deux bases de données distinctes : nous avons utilisé le registre du CEMS et également les données de l'étude ROC-CCC [200] qui s'est déroulée en Amérique du Nord.

II. Matériel et méthodes

Pour réaliser cette étude, nous avons analysé deux sources de données :

- Les données du registre du Centre d'Expertise Mort subite préalablement décrit,
- Les données des patients inclus dans l'essai clinique randomisé nord-américain ROC-CCC qui compare la compression thoracique en continue ou intermittente [200]. Pour cette étude, nous avons obtenu l'accord du NHLBI auprès de l'organisme américain et celui du comité d'éthique de la SRLF (18-09) après soumission d'un protocole.

A. Version modifiée du CAHP score

Les données issues de l'étude ROC-CCC ne permettaient pas de calculer le CAHP score car incluaient uniquement la durée entre l'AC et le RACS (« time to ROSC »), nous

avons donc construit une version modifiée du CAHP score incluant le time to ROSC en remplacement du no-flow et du low-flow. Les autres données permettant le calcul n'ont pas été modifiées: âge, rythme initial, lieu de l'AC, pH artériel à l'admission, dose d'adrénaline injectée.

B. Cas inclus

Les patients admis vivant à l'hôpital après un AC extrahospitalier ont été inclus dans l'analyse. Les patients victimes d'AC traumatique ou pour lequel une donnée manquante ne permettait pas le calcul du mCAHP n'ont pas été inclus dans l'analyse.

C. Données recueillies

Les données recueillies étaient : âge, sexe, lieu de l'AC, présence d'un témoin, réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire par le témoin, rythme initial (choquable, non choquable), dose cumulée d'adrénaline, durée entre l'AC et la réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire, durée entre la réalisation d'une réanimation cardiopulmonaire et la récupération d'une activité cardiaque efficace, pH artériel à l'admission en réanimation, présence d'un choc post-RACS (défini par la nécessité d'un support vasopresseur pendant au moins 6 heures après le RACS pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 60mmHg), réalisation d'un CCT, réalisation d'une coronarographie, statut neurologique à la sortie de réanimation évalué par le Cerebral Performance Categories score [161] dans le registre français et par le score modifié de Rankin dans la cohorte nord-américaine [201].

Le critère de jugement principal était l'évolution neurologique favorable à la sortie de l'hôpital évaluée par ces deux scores dont la stratification entre bonne et mauvaise évolution neurologique est strictement superposable (évolution neurologique favorable définie par un score CPC évalué à 1 ou 2, et défini par un score mRS évalué à inférieur ou égal à 3).

Le critère de jugement secondaire était la survie à la sortie de l'hôpital.

D. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites par des proportions et les variables quantitatives par la moyenne \pm écart type ou la médiane [IQR] selon la normalité de la distribution. La comparaison des proportions a été réalisée par un test du Chi² de Pearson ou un test exact de Fisher en fonction des conditions d'application. La comparaison des variables quantitatives a été réalisée par un T-test ou un test de Mann-Wilcoxon en fonction des conditions d'application.

La version modifiée du CAHP score a été construite sur la cohorte française et validée sur la cohorte Nord-Américaine. La discrimination (évaluée par l'aire sous la courbe) et la calibration (par le test de Hosmer Lemeshow) ont été calculées dans les deux cohortes.

Le mCAHP a été construit selon trois strates de gravité croissantes selon le risque d'évolution neurologique défavorable (bas, moyen et haut risque).

L'association entre CCT et l'évolution neurologique a été testée en population générale puis selon ces trois strates en analyse séparée selon les deux sources de données, utilisant une régression logistique simple puis dans un second temps en ajustant sur les potentiels cofacteurs non inclus dans le CAHP modifié potentiellement prédicteurs du pronostic ($p < 0,20$ en univarié).

La même analyse a été réalisée en utilisant comme critère de jugement la survie à la sortie de l'hôpital.

Tous les tests réalisés étaient bilatéraux et le seuil de significative statistique était fixé $P < 0.05$. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel STATA 14.0 (Lakeway Drive, TX, USA).

III. Résultats

Durant la période d'analyse, sur les 3925 patients français, 1847 (47%) ont reçu un CCT et sur les 4202 patients nord-américains, 2319 (55%) ont reçu un CCT. Les patients français étaient plus fréquemment des hommes ($p < 0,001$), moins âgé ($p < 0,001$), l'AC survenait moins fréquemment au domicile ($p < 0,001$), mais plus fréquemment devant témoin ($p < 0,001$), le rythme initial était plus fréquemment choquable ($P < 0,001$), la durée de réanimation plus longue en France ($p < 0,001$), la dose d'Adrénaline plus élevée ($p < 0,001$), une coronarographie était réalisée plus fréquemment en France ($p < 0,001$), ainsi qu'une procédure de CCT ($p < 0,001$). La survie est significativement plus élevée en France ($p < 0,001$) mais la proportion de patient avec un pronostic neurologique favorable n'était pas significativement différente entre les deux cohortes ($p = 0,065$).

Le mCAHP identifie trois groupes de patients de sévérité croissante : faible risque d'évolution neurologique défavorable (< 80 , 40% de pronostic neurologique défavorable à la sortie d'hôpital), risque moyen (80-105, 80% de pronostic neurologique défavorable à la sortie d'hôpital) et haut risque d'évolution neurologique défavorable (> 105 , 95% de pronostic neurologique défavorable à la sortie d'hôpital). Les AUC étaient respectivement de 0,893 [0,879 – 0,906] pour les données françaises et de 0,880 [0,869 – 0,891] pour les données nord-américaines. La calibration était acceptable dans les 2 sets de données : données françaises : test de Hosmer - Lemeshow : 8,04 et $p = 0,43$; données nord-américaines : 12,08 et $p = 0,14$.

Le CCT est associé à une amélioration du pronostic neurologique en analyse univariée dans les deux populations ($p < 0,001$ et $p < 0,001$). Pour la source française, dans l'analyse stratifiée sur les trois catégories de sévérité, cette association est significative dans le sous-groupe pour les strates faible et haut risque ($p = 0,006$ et $p = 0,026$). Une association significative identique est observée pour les strates faible et haut risque pour la source nord-américaine ($p = 0,019$ et $p = 0,021$). L'analyse sur la mortalité conduit aux mêmes résultats.

Enfin, le sexe, la présence d'un choc post-ressuscitation et la réalisation d'une coronarographie étaient associés au pronostic neurologique dans les deux populations respectives. En analyse ajustée sur le sexe, la présence d'un choc post-ressuscitation, et la réalisation d'une coronarographie, l'association entre CCT et pronostic neurologique n'est

plus significative dans les données française mais reste significative pour les strates faible et haut risque pour les données nord-américaine ($p=0,04$ et $p=0,02$).

IV. Discussion

Nous avons observé qu'un score simple construit à partir de sept variables facilement collectées à l'admission du patient après un AC permettait d'identifier trois catégories distinctes de patients victimes d'AC extrahospitalier. L'utilisation de ce score afin d'explorer le bénéfice potentiel de la réalisation d'un CCT après AC a permis d'évoquer un bénéfice maximal de ce traitement chez les patients les plus sévères. Cette association est similaire dans une population française et nord-américaine renforçant la validité externe de nos résultats.

L'individualisation de la prise en charge des patients victimes d'AC (extrahospitalière ou intra hospitalière) est un enjeu majeur pour l'amélioration du pronostic de ces patients. En effet, les actions publiques de ces dernières années enseignant les gestes qui sauvent aux plus nombreux, mettant facilement à disposition des défibrillateurs (y compris à l'aide de drones) ont permis des améliorations considérables dans la prise en charge des patients victimes d'AC et de leur pronostic [202]. Toutefois, il convient de pouvoir délivrer un traitement adapté à chaque patient. Par exemple, le rythme initial à la prise en charge est un premier élément pour individualiser la prise en charge des patients en raison de l'orientation étiologique qu'il donne mais également du reflet du pronostic qu'il représente. Ce paramètre a ainsi longtemps été utilisé dans les essais cliniques comme critère d'inclusion pour valider certaines interventions. Il est donc important de mettre nos résultats en perspectives montrant un bénéfice potentiel maximal du CCT chez les patients les plus graves alors que les essais cliniques s'étaient jusqu'à récemment intéressés principalement aux patients avec un pronostic neurologique favorable. L'utilisation d'un score composite comme le CAHP ou le mCAHP pour la population générale permettant une appréciation de la sévérité du patient dès son admission en réanimation constituerait un outil substantiel afin de pouvoir guider la réalisation de futurs essais cliniques dans des populations pouvant bénéficier d'interventions actuellement peu étudiées.

Pour illustrer, un patient présentant un CAHP score faible pourrait ainsi bénéficier en priorité d'une exploration coronaire (en fonction des autres éléments anamnestiques et électrocardiographiques) alors qu'un patient avec un CAHP score élevé pourrait bénéficier de l'instauration précoce d'un CCT [22]. Concernant le CCT, ces résultats viennent confirmer donc les travaux de Testori *et al* [183], mais aussi des travaux plus récents comme ceux de Okazaki *et al* qui avaient choisi de stratifier les patients selon la lactatémie initiale à l'admission en réanimation (<7 mmol/l, entre 7 et 12 mmol/l et >12mmol/l) : une cible thermique fixée à 32-34°C était associée à une pronostic neurologique significativement meilleur comparativement une cible thermique fixée à 35-36°C pour les patients présentant une lactatémie supérieure à 12 mmol/l à l'admission (27,4% vs 12,4% ; p=0,005) [203].

Synthèse et perspectives

Nos travaux s'inscrivent dans le cadre d'une recherche sur la prise en charge hospitalière des patients victimes d'AC. Nos recherches ont permis de montrer les éléments suivants :

- La fréquence d'utilisation du CCT en post-arrêt cardiaque a significativement diminué au cours des dernières années dans la région du Grand Paris, et cette diminution semble en partie liée à une remise en cause de l'utilité de ce traitement, notamment chez les patients réanimés d'un AC en rythme non choquable ;
- Dans un essai randomisé multicentrique, le CCT améliore le devenir neurologique des patients qui survivent à un AC en rythme non choquable ;
- L'efficacité du CCT semble variable en fonction de la sévérité lorsque celle-ci est évaluée à l'aide d'un score pronostique dédié, et la pratique d'un CCT est associée à une amélioration significative du devenir neurologique et de la survie chez les patients les plus graves à l'admission.

Au total, nos travaux suggèrent qu'une utilisation plus large du CCT chez les patients réanimés d'un AC avec rythme non choquables pourrait engendrer une amélioration du devenir neurologique ultérieur dans cette population, particulière par la gravité de son pronostic.

I. Diminution de l'emploi du CCT au cours du temps

La diminution de l'emploi du CCT que nous rapportons dans notre population a également été constatée dans d'autres pays. Dans une cohorte américaine portant sur 49535 patients, Bradley *et al* ont observé également une diminution de la fréquence d'utilisation du CCT au cours de la période de leur étude (2013-2016) [157]. Dans le détail, la proportion d'utilisation d'un CCT était pour les AC en rythme choquable de 60% en 2013 pour diminuer à 56% en 2016. Concernant spécifiquement les rythmes non choquables, les chiffres de base sont inférieurs avec une évolution temporelle similaire (46% en 2013 et 42% en 2016). Une secondaire étude américaine sur les données issues du consortium « Resuscitation Outcome

Consortium » portant sur 37898 patients a rapporté une diminution plus importante de la proportion de patients traités : pour les rythmes choquables, 73% en 2012 vs 46% en 2015 et pour les rythmes non choquables, 49% vs 14% [163].

Les raisons qui sous-tendent cette diminution sont multiples avec au premier plan :

- Une altération de la confiance des cliniciens dans les résultats des essais pivots de 2002 : l'absence de contrôle strict de la température dans le bras contrôle avec notamment des épisodes de température supérieure à 37,5° notamment dans l'essai autrichien [106] et à moindre degré dans l'essai australien [95] alors que l'impact défavorable était déjà connu [77], la méthode de randomisation (sur le jour de la semaine) dans l'essai australien ayant pu conduire à un biais de sélection, le choix d'un critère de jugement principal dans un intervalle relativement court pour l'essai australien (sortie de l'hôpital), faible nombre de patients inclus notamment dans l'étude australienne exposant au risque de seconde espèce,
- L'absence de bénéfice de la stratégie CCT 33 sur la stratégie CCT 36 dans l'essai TTM de 2013 [107] : les enquêtes de pratique ont observé que pour beaucoup de cliniciens, un CCT avec une cible à 36°C était synonyme d'un CCT à 37°C : à titre d'exemple dans une enquête française, Deye *et al* ont observé que 27 répondants sur 172 ayant modifié leur pratique suite à la publication de TTM avait choisi de ne plus réaliser aucun CCT après arrêt cardiaque [158]. Des chiffres similaires sont issus d'étude conduites dans d'autres pays, que ce soit en Pologne [204], en Chine [205], en Hollande [206] ou en Europe plus généralement [207]. Cette confusion entre CCT à 36°C et absence de CCT a pu être renforcée par des messages indiquant qu'un CCT était plus aisément réalisé avec un cible « élevée » (i.e. 36, voire 37) : diminution de la sédation, respect de l'intervalle de cible thermique, même si aucun élément scientifique ne vienne à l'appui de cette affirmation,
- L'attente des résultats de l'essai TTM2 [208], dans lequel les investigateurs ont inclus 1900 patients dans plus de 150 centres dans le monde. Les critères d'inclusion étaient semblables à l'étude TTM1 avec notamment l'inclusion de

patients en rythme choquable et non choquable mais uniquement pour des AC de cause cardiaque présumée. Les résultats de cette étude seront importants pour guider le traitement des patients victimes d'AC mais également pour mieux comprendre et identifier les patients bénéficiant d'une procédure de CCT. Cependant, les résultats de l'étude TTM2 ne seront pas connus avant le début de 2021.

Néanmoins, il est important de souligner que malgré une indépendance théorique entre la réalisation ou non d'un CCT après arrêt cardiaque et le choix de la température visée lors de celui-ci, le choix d'une cible « élevée » conduit en pratique à une diminution de la fréquence d'utilisation. De plus, on peut observer les données maintenant publiées par les équipes ayant choisi de modifier leur cible thermique suite à la publication de l'étude TTM de 33°C pour 36°C. Bray *et al* ont rapporté leur expérience sur une cohorte de 76 patients : ils ont observé une augmentation de la proportion de patients présentant de la fièvre lors du choix d'une cible à 36° (19% vs 0%, p=0,03). Il s'associait une différence non significative de pronostic neurologique en faveur de la cible à 33°C (71% vs 56%, p= 0,22). Ces données ont ensuite été confirmées par d'autres auteurs avec à chaque fois une tendance non significative en faveur d'une cible à 33°C concernant le pronostic neurologique [209-213]

Compte tenu de tous ces éléments, il nous paraît important de poursuivre l'éducation et la promotion des recommandations soulignant l'intérêt du CCT (dans le cadre de l'intervalle de température recommandé, c'est à dire entre 32 et 36°C) afin d'augmenter la fréquence d'utilisation de cette intervention. Ce traitement permet en effet une amélioration du devenir neurologique avec un effet thérapeutique important (nombre de patients à traiter pour obtenir une survie avec pronostic neurologique favorable évalué à 22) comparativement à d'autres interventions dans l'AC [214]. Les enquêtes de pratique et études sur registres devront confirmer ce regain d'intérêt par une augmentation de la fréquence d'utilisation mais également une amélioration du pronostic neurologique global sur le long terme.

II. Efficacité démontrée du CCT chez les AC en rythme non choquable

L'essai HYPERION a montré que le CCT pratiqué à 33°C était associé à une amélioration significative du devenir neurologique des victimes d'AC avec rythme non choquable à la prise en charge initiale. Cette étude revêt une importance majeure pour deux raisons :

- Il s'agit de la seule étude randomisée qui confirme l'efficacité de ce traitement depuis les résultats des essais pivots de 2002 ;
- Il a inclus des patients souvent écartés des études précédentes en raison de leur mauvais pronostic, montrant ainsi que ce traitement était efficace dans cette population.

Les résultats d'HYPERION seront analysés par les experts impliqués dans la remise à jour des recommandations internationales. Un communiqué récent de l'ILCOR (<https://www.ilcor.org/news/news-archive/targeted-temperature-management-after-cardiac-arrest>) a ainsi souligné les résultats de l'étude sans modification immédiate des recommandations comme cela avait été le cas avec l'étude TTM. La prochaine révision des recommandations ILCOR sera publiée en octobre 2020 soit avant la connaissance des résultats de l'étude TTM2. Les recommandations d'emploi du CCT dans le cadre spécifique de l'AC non choquable devraient incorporer les résultats de l'étude HYPERION, qui incitent à utiliser ce traitement dans la population cible de l'étude. Nos travaux suggèrent ainsi qu'il faut réaliser un CCT avec un objectif thermique ciblé à 33° après AC en rythme non choquable quelle que soit la cause de l'AC, lorsque le patient présente des durées de réanimation inférieures aux critères de non inclusion (no-flow supérieur à 10 minutes, low-flow supérieur à 60 minutes et dose de noradrénaline supérieure à 1µg/kg/min).

En parallèle et à l'issue de ces travaux, plusieurs axes de travail peuvent être proposés :

- Approfondissement et analyse complémentaire des données des patients inclus dans l'étude HYPERION,
- Réalisation d'essais cliniques supplémentaires afin de déterminer les modalités optimales de réalisation du CCT et des traitements associés.

A. Analyses complémentaires des données de l'étude HYPERION

L'essai HYPERION a inclus 584 patients en rythme non choquable formant un collectif important de patients permettant d'envisager des travaux supplémentaires pour informer ou guider la prise en charge des patients victimes d'AC :

- La NSE est une enzyme de 80kDa relarguée suite à la lyse des neurones dans le cadre du syndrome post-ressuscitation. Son dosage fait partie des éléments de prise en charge afin de guider l'évaluation du pronostic neurologique des patients victimes d'AC. Nous avons émis l'hypothèse que le CCT à 33°C par son effet neuro-protecteur pourrait être associé à un relargage minoré de NSE comparativement à un CCT à 37°C. Nous allons tester cette hypothèse grâce à la réalisation de prélèvements chez les patients inclus dans les centres participants permettant d'avoir pour la première fois une évaluation multicentrique prospective de la valeur diagnostique du dosage de NSE chez les patients victimes d'AC en rythme non choquable.
- Les études randomisées précédentes avaient uniquement inclus des patients dont l'AC était survenu en dehors de l'hôpital [95, 106, 107]. L'analyse en sous-groupe planifiée dans HYPERION, n'a pas observé d'interaction entre le lieu de survenue (intra ou extrahospitalier) mais il est possible que cela soit dû à un manque de puissance. Nous émettons l'hypothèse que le bénéfice du CCT à 33°C n'est pas lié au lieu de survenue de l'AC mais uniquement aux autres caractéristiques de l'AC. Une analyse approfondie de ces deux groupes de patients inclus dans HYPERION permettra d'identifier les facteurs explicatifs mais également de préciser les données nécessaires à la réalisation d'un nouvel essai spécifiquement dédié à l'AC intra hospitalier.
- Les données sur le bénéfice neurologique lié au CCT 33°C chez les patients présentant une instabilité hémodynamique sont discordantes : certaines études plaident pour un bénéfice accru chez ces patients [215, 216] alors que les analyses post-hoc du TTM trial plaident pour un effet inverse [217, 218]. Pour la première fois, l'étude HYPERION a inclus près de 50% des patients présentant un état de choc à l'admission en réanimation. Nous émettons l'hypothèse que la réalisation d'un CCT à 33°C est associée à un bénéfice supplémentaire chez les patients les plus sévères, c'est-à-dire ceux nécessitant l'administration d'amines vasopressives à l'admission.

- L'intérêt de réaliser un CCT à 33°C chez le donneur pour diminuer le risque de dysfonction rénale chez le receveur (habituellement définie par la nécessité d'une épuration extrarénale dans la première semaine suivant la greffe rénale) a été évoquée dans une étude américaine de 2015 [219]. Nous avons le projet d'analyser les données issues des patients ayant présenté un passage en état de mort encéphalique après AC et ayant conduit à un don d'organe et à une greffe rénale : l'analyse post-hoc des données des patients inclus dans HYPERION et des patients ayant reçu des organes issus de patients inclus dans cet essai pourrait apporter des arguments supplémentaires.
- Nous pensons que la présence d'une dysnatrémie (hypo ou hyper) est associée à un pronostic neurologique défavorable à long terme après AC mais cette hypothèse est peu explorée. Des investigations confirmant cette hypothèse pourraient ensuite conduire à tester une stratégie thérapeutique portant sur la natrémie ou l'osmolarité au sens large. Le projet d'associer les données issues d'HYPERION à celles issues d'autres essais randomisés afin de constituer une cohorte large de patients pour notamment explorer l'association statistique entre la natrémie à l'admission et dans les premières heures après l'admission et le pronostic neurologique à distance. En effet, des essais cliniques sont en cours dans un autre mécanisme d'agression cérébrale (le traumatisme crânien [220]), mais il n'existe à ce jour aucune donnée pour les patients victimes d'AC. Un projet est donc en cours pour associer les données issues des études HYPERION (584 patients) [182], EPOACR2 (476 patients) [35], TTM24/48 (355 patients) [181], COMACARE (120 patients) [72] et XePOHCA (109 patients) [37]. Ces études formant potentiellement une cohorte de 1641 patients.

B. Détermination des modalités optimales de réalisation du CCT

Comme nous l'avons observé, il existe donc plusieurs études sur les indications du CCT : 4 études randomisées et de très nombreuses études non randomisées. Néanmoins, il est important de remarquer que les modalités optimales de réalisation du CCT ont été beaucoup moins étudiées en dehors de certains domaines très particuliers comme l'induction du CCT par l'administration de solutés refroidis [121] ou la méthode de maintien du CCT pendant les 24 heures usuelles [129]. Ainsi, à titre d'exemple, toutes les études animales conduisent à privilégier une induction du CCT la plus précoce possible [119] mais les études humaines

n'ont pas réussi à confirmer ces conclusions. Des dispositifs innovants sont en cours de développement avec des résultats contradictoires par exemple pour le Rhinocill (BrainCool, Lund, Suède) [124, 126], et des essais en cours de déploiement pour l'induction du CCT à l'aide de la ventilation mécanique [221].

Ainsi, très peu d'étude existent sur les modalités optimales de sédation pendant cette phase [222] ou l'administration des curares nécessaires lorsque le patient présente des frissons pouvant retarder l'atteinte de l'objectif thermique ou une augmentation de la dépense énergétique [223, 224] (Table 1).

| Premier auteur | Design | Année | Revue | N total patient | CPC | Infection pulmonaire | Commentaire |
|------------------|--|-------|--------------------------|-----------------|---------------------------|--|---|
| Saliccioli [223] | Analyse post-hoc Systématique SE/Rien | 2013 | Resuscitation | 111 patients | 50% vs 28% p=0,07 | Pas de données | L'administration de curares systématique diminue la mortalité hospitalière en comparaison à aucun curare. |
| Boulila [225] | Rétrospectif Systématique SE/demande | 2016 | Critical Care Nurse | 45 patients | Pas de données | PAVM 45% vs 29% p=0,02 | Il est possible d'administrer moins de curares pendant un CCT, cette baisse s'associe à une baisse des PAVM |
| Lascarrou [224] | Rétrospectif Systématique SE/demande | 2014 | Resuscitation | 144 patients | 36% vs 22% p=0,26 | Pneumopathie inhalation OR 1,68 p=0,10 | Il est possible d'administrer moins de curares pendant un CCT, cette baisse ne s'associe pas à une modification des pneumopathie d'inhalation |
| Lee [226] | Rétrospectif SE/Demande/Rien | 2017 | Journal of Critical Care | 309 patients | OR 0,414 P=0,035 | Pas de données | L'administration en continue de curares est associé à une amélioration du pronostic neurologique à la sortie de l'hôpital y compris après ajustement. |
| Stockl [227] | Randomisé Systématique SE/Bolus | 2017 | Resuscitation | 63 patients | 53 vs 55% p=0,89 | Pas de données | L'administration en continue des curares aboutit à un réveil plus précoce en comparaison d'une stratégie à la demande. |
| Lee [228] | Randomisé Systématique SE/ Placebo | 2018 | PLOS One | 81 patients | 23.7% vs 25.6% p=0,843 | Pas de données | L'administration en continue des curares n'est pas associé à une amélioration de la clairance des lactates. |

Table 1 : Récapitulatif des données disponibles sur l'intérêt des curares lors du CCT.

SE : seringue électrique ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

Dans ce cadre, nous menons avec la collaboration du docteur Colin du service de réanimation de l'hôpital de La Roche Sur Yon, une étude randomisée comparant une vitesse de réchauffement rapide (0.5°C/h) à une vitesse de réchauffement lente (0.25°C/h) après un arrêt cardiaque en rythme choquable (NCT02555254). Ce réchauffement est contrôlé par l'intermédiaire de pads connectés à un dispositif asservi à la température du patient (Artic Sun, BD, Montigny Le Bretonneux, France). Il s'agit d'une étude preuve de concept dont le critère de jugement consiste à mesurer le taux d'interleukine 6, mais un suivi neurologique à distance (3 mois) est également prévu.

Enfin, nous avons récemment observé, que la nutrition – traitement de référence au quotidien chez ces patients sous ventilation mécanique – était associé à une amélioration du pronostic neurologique à 3 mois lorsqu'elle était débuté précocement (<48heures) chez des patients victimes d'arrêt cardiaque de toute cause [229]. Nous envisageons de proposer un essai randomisé testant l'effet de l'instauration d'une nutrition précoce sur le pronostic de patients victimes d'AC.

III. Individualisation de la décision de réalisation d'un CCT et modalités de réalisation

Actuellement, de nombreuses pathologies ont fait l'objet de travaux de recherche permettant d'individualiser la prise en charge de chaque patient en fonction de son pronostic ainsi que des caractéristiques de sa maladie, comme par exemple dans le cadre des hémopathies. A l'opposé, la prise en charge de l'arrêt cardiaque repose sur des algorithmes qui laissent peu de place à une prise en charge personnalisée sauf en dehors de la dichotomisation classique rythme choquable / rythme non choquable. Bien que l'on conçoive la difficulté d'une telle prise en charge personnalisée dans le contexte de l'urgence, il semble pourtant important à ce jour de développer et réaliser des travaux de recherche dans ce sens en post-CA, afin d'identifier des sous-population de patients nécessitant des thérapeutiques adaptées.

Une des raisons possibles de cette prise en charge non personnalisée, était l'absence jusque récemment d'outil permettant une appréciation fidèle de ce pronostic (il convient immédiatement de souligner que ces outils n'ont pas été développées afin de décider de la

poursuite ou de l'interruption des soins chez un patient donné, mais uniquement du choix des thérapeutiques adaptées à chaque contexte individuel). Ainsi, à titre d'exemple, nous avons observé que le CAHP score ou sa version modifiée incluant uniquement la durée globale de réanimation permettrait de sélectionner les patients qui potentiellement bénéficieraient le mieux des interventions hospitalières : il semble que le bénéfice d'une intervention coronaire percutanée soit uniquement significative chez les patients présentant un CAHP score bas [22] alors que les patients présentant un CAHP score élevé devrait recevoir en priorité une intervention neuroprotectrice (i.e. le CCT). D'autres indicateurs comme la durée d'ischémie peuvent également faire l'objet d'essai clinique afin de guider la dose de CCT comme proposé par Sawyer *et al* [230] ou Skrifvars *et al* [231].

En parallèle, il serait souhaitable que les cliniciens disposent de biomarqueurs sanguins reflétant également ce pronostic neurologique dans un délai permettant leur incorporation dans les outils permettant d'individualiser le traitement de chaque patient. L'utilisation précoce de l'électroencéphalogramme pourrait également être testée dans ce contexte [232]. Enfin l'utilisation de « big data » ou de technologies innovantes pourraient également être évaluée compte tenu des résultats positifs obtenus dans certains domaines comme l'amélioration du temps de réponse des témoins à proximité [233] ou la reconnaissance téléphonique de l'arrêt cardiaque [234].

En conclusion, les futurs travaux de recherche sur ce sujet devraient inclure une stratification sur la gravité des caractéristiques de l'AC ou *a minima* prévoir une analyse planifiée en sous-groupe en fonction de groupes de sévérité homogène.

Conclusion

En conclusion, nous avons tout d'abord décrit les variations temporelles d'utilisation du CCT au sein de la cohorte du centre d'expertise mort subite, permettant d'observer une diminution continue depuis 2011 de l'utilisation du CCT après AC y compris chez les patients en rythme choquable. L'amélioration des conditions de prise en charge pré-hospitalière ne s'est pas associée à une amélioration du pronostic neurologique à la sortie de de réanimation. Dans un second temps, nous avons démontré que la réalisation d'un CCT comparativement à une normothermie stricte chez les patients victimes d'AC en rythme non choquable permettait une amélioration du pronostic neurologique à 3 mois sans augmentation des événements indésirables associés. Dans un troisième temps, nous avons observé que le bénéfice du CCT était maximal lorsque le pronostic neurologique des patients victimes d'AC mesuré à l'aide d'un score simple à calculer était maximal.

Ces éléments nous conduisent à préciser les règles d'utilisation du CCT après AC en incitant les cliniciens à réaliser une procédure surtout quand les patients présentent des signes de gravité. Les modalités optimales de réalisation de CCT doivent encore faire l'objet d'études cliniques (vitesse d'instauration, vitesse de réchauffement) ainsi que les traitements associés concernant la période de CCT (sédation, curarisation, nutrition).

Liste des figures

Figure 1 : Illustration de l'hétérogénéité des causes et caractéristiques des AC selon Myat *et al.*

Figure 2 : Illustration de la chaîne de survie.

Figure 3 : Stratégie diagnostique dans le cadre d'un AC extrahospitalier.

Figure 4 : Représentation des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique.

Figure 5 : Conservation de l'autorégulation cérébrale (A) ou perte (B) dans l'étude d'Ameloot *et al.*

Figure 6 : Modélisation des lésions primaires et secondaires lors d'un AC.

Figure 7 : Exemple de formulaire de collection Utstein selon Perkins *et al.*

Figure 8 : Flowchart de l'étude.

Figure 9 : Evolution de l'utilisation du CCT entre 2011 et 2017.

Figure 10 : Schéma récapitulatif des interventions dans les groupes 33 et 37°C.

Figure 11 : Représentation des 2 analyses intermédiaires.

Liste des tables

Table 1 : Récapitulatif des données disponibles sur l'intérêt des curares lors du CCT.

Références

1. Fishman, G.I., et al., *Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop*. *Circulation*, 2010. **122**(22): p. 2335-48.
2. Monsieurs, K.G., et al., *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary*. *Resuscitation*, 2015. **95**: p. 1-80.
3. Bougouin, W., et al., *Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC)*. *Intensive Care Med*, 2014. **40**(6): p. 846-54.
4. Grasner, J.T., et al., *EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe*. *Resuscitation*, 2016. **105**: p. 188-95.
5. Benjamin, E.J., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 2018. **137**(12): p. e67-e492.
6. Handley, A.J., et al., *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005: Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators*. *Resuscitation*, 2005. **67**: p. S7-S23.
7. Grubb, N.R., K.A.A. Fox, and R.A. Elton, *In-hospital mortality after out-of-hospital cardiac arrest*. *The Lancet*, 1995. **346**(8972): p. 417-421.
8. Herlitz, J., et al., *Association between interval between call for ambulance and return of spontaneous circulation and survival in out-of-hospital cardiac arrest*. *Resuscitation*, 2006. **71**(1): p. 40-46.
9. Adrie, C., 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): p. 2840-2845.
10. Kouwenhoven, W.B., J.R. Jude, and G.G. Knickerbocker, *Closed-chest cardiac massage*. *JAMA*, 1960. **173**(10): p. 1064-1067.
11. Aouba, A., et al., *Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004*. *Bull Ep Hebd*, 2007. **35-36**: p. 308-14.
12. Bunch, T.J., et al., *Long-Term Outcomes of Out-of-Hospital Cardiac Arrest after Successful Early Defibrillation*. *New England Journal of Medicine*, 2003. **348**(26): p. 2626-2633.
13. Moulaert, V.R., et al., *Determinants of quality of life in survivors of cardiac arrest*. *J Rehabil Med*, 2010. **42**(6): p. 553-8.
14. Wachelder, E.M., et al., *Life after survival: Long-term daily functioning and quality of life after an out-of-hospital cardiac arrest*. *Resuscitation*, 2009. **80**(5): p. 517-522.
15. Bunch, T.J., et al., *Long-term subjective memory function in ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest survivors resuscitated by early defibrillation*. *Resuscitation*, 2004. **60**(2): p. 189-95.
16. Harve, H., et al., *The functional status and perceived quality of life in long-term survivors of out-of-hospital cardiac arrest*. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2007. **51**(2): p. 206-209.
17. Perkins, G.D., et al., *Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa,*

- Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. Circulation, 2015. 132(13): p. 1286-300.*
18. Myat, A., K.-J. Song, and T. Rea, *Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. The Lancet, 2018. 391(10124): p. 970-979.*
 19. Wissenberg, M., et al., *Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. Jama, 2013. 310(13): p. 1377-84.*
 20. Andersen, L.W., et al., *Adult post-cardiac arrest interventions: An overview of randomized clinical trials. Resuscitation, 2020. 147: p. 1-11.*
 21. Dumas, F., et al., *Long-Term Prognosis Following Resuscitation From Out of Hospital Cardiac Arrest: Role of Percutaneous Coronary Intervention and Therapeutic Hypothermia. Journal of the American College of Cardiology, 2012. 60(1): p. 21-27.*
 22. Bougouin, W., et al., *Should We Perform an Immediate Coronary Angiogram in All Patients After Cardiac Arrest?: Insights From a Large French Registry. JACC Cardiovasc Interv, 2018. 11(3): p. 249-256.*
 23. Lemkes, J.S., et al., *Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. N Engl J Med, 2019. 380(15): p. 1397-1407.*
 24. Chelly, J., et al., *Benefit of an early and systematic imaging procedure after cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. Resuscitation, 2012. 83(12): p. 1444-50.*
 25. Jahandiez, V., et al., *Fast therapeutic hypothermia prevents post-cardiac arrest syndrome through cyclophilin D-mediated mitochondrial permeability transition inhibition. Basic Res Cardiol, 2017. 112(4): p. 35.*
 26. Mongardon, N., et al., *Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. Ann Intensive Care, 2011. 1(1): p. 45.*
 27. Lemiale, V., et al., *Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. Intensive Care Med, 2013. 39(11): p. 1972-80.*
 28. Adrie, C., et al., *Successful Cardiopulmonary Resuscitation After Cardiac Arrest as a Sepsis-Like Syndrome. Circulation, 2002. 106(5): p. 562-568.*
 29. Lemiale, V., et al., *Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. Resuscitation, 2008. 76(1): p. 17-24.*
 30. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group, *Randomized Clinical Study of Thiopental Loading in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. New England Journal of Medicine, 1986. 314(7): p. 397-403.*
 31. Jastremski, M., et al., *Glucocorticoid treatment does not improve neurological recovery following cardiac arrest. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. JAMA, 1989. 262(24): p. 3427-30.*
 32. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group, *A Randomized Clinical Study of a Calcium-Entry Blocker (Lidoflazine) in the Treatment of Comatose Survivors of Cardiac Arrest. New England Journal of Medicine, 1991. 324(18): p. 1225-1231.*
 33. Roine, R.O., et al., *Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. JAMA, 1990. 264(24): p. 3171-7.*
 34. Cariou, A., et al., *Early high-dose erythropoietin therapy and hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a matched control study. Resuscitation, 2008. 76(3): p. 397-404.*
 35. Cariou, A., et al., *Early High-Dose Erythropoietin Therapy After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. J Am Coll Cardiol, 2016. 68(1): p. 40-9.*
 36. Argaud, L., et al., *Effect of Cyclosporine in Nonshockable Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The CYRUS Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol, 2016. 1(5): p. 557-65.*

37. Laitio, R., et al., *Effect of Inhaled Xenon on Cerebral White Matter Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2016. **315**(11): p. 1120-8.
38. Daviaud, F., et al., *Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era*. *Intensive Care Med*, 2014. **40**(6): p. 855-62.
39. Woo, J.H., et al., *The Relationship Between the Decreased Rate of Initial Blood Glucose and Neurologic Outcomes in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Receiving Therapeutic Hypothermia*. *Neurocrit Care*, 2017. **26**(3): p. 402-410.
40. Kim, S.H., et al., *Time to reach target glucose level and outcome after cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia*. *J Crit Care*, 2015. **30**(6): p. 1204-9.
41. Wang, C.-H., et al., *Associations between blood glucose level and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest: a retrospective cohort study*. *Cardiovascular Diabetology*, 2016. **15**(1): p. 118.
42. Skrifvars, M.B., et al., *A multiple logistic regression analysis of in-hospital factors related to survival at six months in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation*. *Resuscitation*, 2003. **59**(3): p. 319-28.
43. Oksanen, T., et al., *Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation*. *Intensive Care Med*, 2007. **33**(12): p. 2093-100.
44. *Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients*. *New England Journal of Medicine*, 2009. **360**(13): p. 1283-1297.
45. Nolan, J.P., et al., *European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015*. *Resuscitation*, 2015. **95**: p. 202-22.
46. Kim, D., et al., *Hemoglobin concentration is associated with neurologic outcome after cardiac arrest in patients treated with targeted temperature management*. *Clin Exp Emerg Med*, 2018. **5**(3): p. 150-155.
47. Johnson, N.J., et al., *The association between hemoglobin concentration and neurologic outcome after cardiac arrest*. *J Crit Care*, 2016. **36**: p. 218-222.
48. Yao, Y., et al., *Myocardial dysfunction after out-of-hospital cardiac arrest: predictors and prognostic implications*. *Intern Emerg Med*, 2018. **13**(5): p. 765-772.
49. Jentzer, J.C., et al., *Echocardiographic left ventricular systolic dysfunction early after resuscitation from cardiac arrest does not predict mortality or vasopressor requirements*. *Resuscitation*, 2016. **106**: p. 58-64.
50. Laurent, I., et al., *Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002. **40**(12): p. 2110-2116.
51. Ameloot, K., et al., *An observational near-infrared spectroscopy study on cerebral autoregulation in post-cardiac arrest patients: Time to drop 'one-size-fits-all' hemodynamic targets?* *Resuscitation*, 2015. **90**: p. 121-126.
52. Sekhon, M.S., et al., *The Burden of Brain Hypoxia and Optimal Mean Arterial Pressure in Patients With Hypoxic Ischemic Brain Injury After Cardiac Arrest*. *Crit Care Med*, 2019. **47**(7): p. 960-969.
53. Peberdy, M., et al., *Part 9: post-cardiac arrest care, American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. *Circulation*, 2010. **2010**: p. S768 - S786.
54. Jakkula, P., et al., *Targeting low-normal or high-normal mean arterial pressure after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial*. *Intensive Care Med*, 2018. **44**(12): p. 2091-2101.
55. Grand, J., et al., *Arterial blood pressure during targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest and association with brain injury and long-term cognitive function*. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2019: p. 2048872619860804.

56. Ameloot, K., et al., *Early goal-directed haemodynamic optimization of cerebral oxygenation in comatose survivors after cardiac arrest: the Neuroprotect post-cardiac arrest trial*. Eur Heart J, 2019. **40**(22): p. 1804-1814.
57. Roberts, B.W., et al., *Association Between Elevated Mean Arterial Blood Pressure and Neurologic Outcome After Resuscitation From Cardiac Arrest: Results From a Multicenter Prospective Cohort Study**. Critical Care Medicine, 2019. **47**(1): p. 93-100.
58. Russo, J.J., et al., *Optimal mean arterial pressure in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: An analysis of area below blood pressure thresholds*. Resuscitation, 2018. **128**: p. 175-180.
59. Callaway, C.W., et al., *Part 8: Post-Cardiac Arrest Care*. 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, 2015. **132**(18 suppl 2): p. S465-S482.
60. Mölström, S., et al., *Design paper of the "Blood pressure targets in post-resuscitation care and bedside monitoring of cerebral energy state: a randomized clinical trial"*. Trials, 2019. **20**(1): p. 344.
61. Kilgannon, J.H., et al., *Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality*. JAMA, 2010. **303**(21): p. 2165-71.
62. Roberts, B.W., et al., *Association Between Early Hyperoxia Exposure After Resuscitation From Cardiac Arrest and Neurological Disability: Prospective Multicenter Protocol-Directed Cohort Study*. Circulation, 2018. **137**(20): p. 2114-2124.
63. Vaahersalo, J., et al., *Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome*. Crit Care Med, 2014. **42**(6): p. 1463-70.
64. Lee, B.K., et al., *Association between mean arterial blood gas tension and outcome in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia*. Am J Emerg Med, 2014. **32**(1): p. 55-60.
65. Bray, J.E., et al., *Oxygen titration after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: A multi-centre, randomised controlled pilot study (the EXACT pilot trial)*. Resuscitation, 2018. **128**: p. 211-215.
66. Thomas, M., et al., *Cluster randomised comparison of the effectiveness of 100% oxygen versus titrated oxygen in patients with a sustained return of spontaneous circulation following out of hospital cardiac arrest: a feasibility study. PROXY: post ROSC OXYgenation study*. BMC Emerg Med, 2019. **19**(1): p. 16.
67. Young, P., et al., *HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): a randomised controlled feasibility trial*. Resuscitation, 2014. **85**(12): p. 1686-91.
68. Hofmann, R., et al., *Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(13): p. 1240-1249.
69. Stub, D., et al., *Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction*. Circulation, 2015. **131**(24): p. 2143-50.
70. McKenzie, N., et al., *A systematic review and meta-analysis of the association between arterial carbon dioxide tension and outcomes after cardiac arrest*. Resuscitation, 2017. **111**: p. 116-126.
71. Eastwood, G.M., et al., *Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: A phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial)*. Resuscitation, 2016. **104**: p. 83-90.
72. Jakkula, P., et al., *Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial*. Intensive Care Med, 2018. **44**(12): p. 2112-2121.

73. Beitler, J.R., et al., *Favorable Neurocognitive Outcome with Low Tidal Volume Ventilation after Cardiac Arrest*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2017. **195**(9): p. 1198-1206.
74. Moskowitz, A., et al., *The association between tidal volume and neurological outcome following in-hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2018. **124**: p. 106-111.
75. Harmon, M.B.A., et al., *Practice of mechanical ventilation in cardiac arrest patients and effects of targeted temperature management: A substudy of the targeted temperature management trial*. Resuscitation, 2018. **129**: p. 29-36.
76. Sutherasan, Y., et al., *Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest*. Critical Care, 2015. **19**(1): p. 215.
77. Zeiner, A., et al., *Hyperthermia After Cardiac Arrest Is Associated With an Unfavorable Neurologic Outcome*. Arch Intern Med, 2001. **161**(16): p. 2007-2012.
78. Xu, L., et al., *Mild Hypothermia Reduces Apoptosis of Mouse Neurons In Vitro Early in the Cascade*. J Cereb Blood Flow Metab, 2002. **22**(1): p. 21-28.
79. Adachi, M., et al., *Combination effect of systemic hypothermia and caspase inhibitor administration against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats*. Pediatr Res, 2001. **50**(5): p. 590-5.
80. Ning, X.-H., et al., *Selected Contribution: Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis*. Journal of Applied Physiology, 2002. **92**(5): p. 2200-2207.
81. Busto, R., et al., *Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain*. Stroke, 1989. **20**(7): p. 904-910.
82. Berger, C., et al., *Effects of Hypothermia on Excitatory Amino Acids and Metabolism in Stroke Patients: A Microdialysis Study*. Stroke, 2002. **33**(2): p. 519-524.
83. Chi, O.Z., X. Liu, and H.R. Weiss, *Effects of Mild Hypothermia on Blood-Brain Barrier Disruption during Isoflurane or Pentobarbital Anesthesia*. Anesthesiology, 2001. **95**(4): p. 933-938.
84. Morimoto, Y., et al., *Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome*. Crit Care Med, 1993. **21**(1): p. 104-110.
85. Chopp, M., et al., *The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hyperthermia*. J Cereb Blood Flow Metab, 1989. **9**(2): p. 141-8.
86. Fox, J.L., et al., *Prophylactic hypothermia for traumatic brain injury: a quantitative systematic review*. CJEM. **12**(4): p. 355-64.
87. Hayashi, N., T. Hirayama, and T. Utogawa, *The cerebral thermo-pooling and hypothermia treatment of critical head injury patients*, in *Intracranial pressure*, H. Nagai, Editor. 1994, Springer.
88. Sun, S., et al., *The effects of epinephrine on outcomes of normothermic and therapeutic hypothermic cardiopulmonary resuscitation*. Critical Care Medicine, 2010. **38**(11): p. 2175-2180.
89. Nunnally, M.E., et al., *Targeted temperature management in critical care: A report and recommendations from five professional societies*. Critical Care Medicine, 2011. **39**(5): p. 1113-1125.
90. Rosomoff, H.L. and D.A. Holaday, *Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Consumption During Hypothermia*. American Journal of Physiology, 1954. **179**(1): p. 85-88.
91. Safar, P., et al., *Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion*. Stroke, 1996. **27**(1): p. 105-113.
92. Benson, D.W., et al., *The use of hypothermia after cardiac arrest*. Anesth Analg, 1959. **38**: p. 423-8.

93. WILLIAMS, G.R. and F.C. SPENCER, *The Clinical Use of Hypothermia Following Cardiac Arrest*. Annals of Surgery, 1958. **148**(3): p. 462-468.
94. Safar, P. and F. Sterz, *Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation*. Crit Care Med, 1991. **19**(9): p. 1217.
95. Bernard, S.A., et al., *Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(8): p. 557-563.
96. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, *Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 549-556.
97. ECC Committee, S. and T.F.o.t.A.H. Association, *2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. Circulation, 2005. **112**(24 Suppl): p. IV1 - IV203.
98. Belliard, G., et al., *Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation*. Resuscitation, 2007. **75**(2): p. 252-259.
99. Arrich, J., et al., *Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **9**: p. CD004128.
100. Nielsen, N., et al., *Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2009. **53**(7): p. 926-934.
101. Nielsen, N., et al., *Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated—A systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis*. International Journal of Cardiology, 2011. **151**(3): p. 333-341.
102. Lund-Kordahl, I., et al., *Improving outcome after out-of-hospital cardiac arrest by strengthening weak links of the local Chain of Survival; quality of advanced life support and post-resuscitation care*. Resuscitation, 2011. **81**(4): p. 422-426.
103. Dumas, F., et al., *Is Hypothermia After Cardiac Arrest Effective in Both Shockable and Nonshockable Patients ? Insights From a Large Registry*. Circulation, 2011. **123**(8): p. 877-886.
104. Herlitz, J., et al., *Factors associated with an increased chance of survival among patients suffering from an out-of-hospital cardiac arrest in a national perspective in Sweden*. American heart journal, 2005. **149**(1): p. 61-66.
105. Testori, C., et al., *The beneficial effect of mild therapeutic hypothermia depends on the time of complete circulatory standstill in patients with cardiac arrest*. Resuscitation, (0).
106. Group, H.a.C.A.S., *Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 549-56.
107. Nielsen, N., et al., *Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2013. **369**(23): p. 2197-206.
108. Jacobs, S., et al., *Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD003311.
109. Eicher, D.J., et al., *Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Efficacy outcomes*. Pediatric neurology, 2005. **32**(1): p. 11-17.
110. Gunn, A.J., P.D. Gluckman, and T.R. Gunn, *Selective Head Cooling in Newborn Infants After Perinatal Asphyxia: A Safety Study*. Pediatrics, 1998. **102**(4): p. 885-892.
111. Lin, Z.L., et al., *Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit*. J Perinatol, 2006. **26**(3): p. 180-184.
112. Robertson, N.J., et al., *Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial*. The Lancet, 2008. **372**(9641): p. 801-803.
113. Shankaran, S., et al., *Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants*. Pediatrics, 2002. **110**(2 Pt 1): p. 377-85.
114. Gunnell, D., et al., *The epidemiology and prevention of suicide by hanging: a systematic review*. International Journal of Epidemiology, 2005. **34**(2): p. 433-442.

115. Penney, D.J., A.H.L. Stewart, and M.J.A. Parr, *Prognostic outcome indicators following hanging injuries*. Resuscitation, 2002. **54**(1): p. 27-29.
116. Borgquist, O. and H. Friberg, *Therapeutic hypothermia for comatose survivors after near-hanging. A retrospective analysis*. Resuscitation, 2009. **80**(2): p. 210-212.
117. Baldursdottir, S., et al., *Induced hypothermia in comatose survivors of asphyxia: a case series of 14 consecutive cases*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2010. **54**(7): p. 821-826.
118. Sekhon, M.S., P.N. Ainslie, and D.E. Griesdale, *Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a "two-hit" model*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 90.
119. Olai, H., et al., *Meta-analysis of targeted temperature management in animal models of cardiac arrest*. Intensive Care Medicine Experimental, 2020. **8**(1): p. 3.
120. Arulkumaran, N., R. Suleman, and J. Ball, *Use of ice-cold crystalloid for inducing mild therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2012. **83**(2): p. 151-158.
121. Kim, F., et al., *Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial*. Jama, 2014. **311**(1): p. 45-52.
122. Bernard, S.A., et al., *Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest*. Critical Care Medicine, 2011. **40**(3): p. 747-753.
123. Bernard, S.A., et al., *Induction of Therapeutic Hypothermia by Paramedics After Resuscitation From Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest*. Circulation, 2010. **122**(7): p. 737-742.
124. Castren, M., et al., *Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness)*. Circulation, 2010. **122**(7): p. 729-36.
125. Nordberg, P., et al., *Design of the PRINCESS trial: pre-hospital resuscitation intra-nasal cooling effectiveness survival study (PRINCESS)*. BMC Emerg Med, 2013. **13**: p. 21.
126. Nordberg, P., et al., *Effect of Trans-Nasal Evaporative Intra-arrest Cooling on Functional Neurologic Outcome in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The PRINCESS Randomized Clinical Trial*. Jama, 2019. **321**(17): p. 1677-1685.
127. Deye, N., et al., *Endovascular versus External Targeted Temperature Management for Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients: A Randomized Controlled Study*. Circulation, 2015.
128. Bartlett, E.S., et al., *Systematic review and meta-analysis of intravascular temperature management vs. surface cooling in comatose patients resuscitated from cardiac arrest*. Resuscitation, 2020. **146**: p. 82-95.
129. Calabro, L., et al., *Effect of different methods of cooling for targeted temperature management on outcome after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care, 2019. **23**(1): p. 285.
130. Suh, G.J., et al., *Prolonged therapeutic hypothermia is more effective in attenuating brain apoptosis in a Swine cardiac arrest model*. Crit Care Med, 2014. **42**(2): p. e132-42.
131. Peberdy, M.A., et al., *Part 9: Post Cardiac Arrest Care*. Circulation, 2010. **122**(18 suppl 3): p. S768-S786.
132. Nolan, J.P., et al., *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary*. Resuscitation, 2010. **81**(10): p. 1219-1276.
133. Grigore, A.M., et al., *A core review of temperature regimens and neuroprotection during cardiopulmonary bypass: does rewarming rate matter?* Anesth Analg, 2009. **109**(6): p. 1741-51.
134. Sahu, B., et al., *Neurocognitive function in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass: the effect of two different rewarming strategies*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2009. **23**(1): p. 14-21.

135. Povlishock, J.T. and E.P. Wei, *Posthypothermic rewarming considerations following traumatic brain injury*. J Neurotrauma, 2009. **26**(3): p. 333-40.
136. Weiss, S.J., et al., *The physiological response to norepinephrine during hypothermia and rewarming*. Resuscitation, 1998. **39**(3): p. 189-195.
137. Alam, H.B., et al., *Does the rate of rewarming from profound hypothermic arrest influence the outcome in a swine model of lethal hemorrhage?* J Trauma, 2006. **60**(1): p. 134-46.
138. Ueda, Y., et al., *Uncomplicated Rapid Posthypothermic Rewarming Alters Cerebrovascular Responsiveness*. Stroke, 2004. **35**(2): p. 601-606.
139. Bergman, R., et al., *Unexpected fatal neurological deterioration after successful cardio-pulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia*. Resuscitation, 2008. **76**(1): p. 142-145.
140. Mongardon, N., et al., *Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era*. Critical Care Medicine, 2011. **39**(6): p. 1359-1364.
141. Polderman, K.H. and I. Herold, *Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods* Critical Care Medicine, 2009. **37**(3): p. 1101-1120.
142. Suffoletto, B., et al., *Body temperature changes are associated with outcomes following in-hospital cardiac arrest and return of spontaneous circulation*. Resuscitation, 2009. **80**(12): p. 1365-70.
143. Bouwes, A., et al., *The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest*. Resuscitation, 2012.
144. Bisschops, L.L., et al., *Preserved metabolic coupling and cerebrovascular reactivity during mild hypothermia after cardiac arrest*. Crit Care Med, 2010. **38**(7): p. 1542-7.
145. Benz-Woerner, J., et al., *Body temperature regulation and outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia*. Resuscitation, 2012. **83**(3): p. 338-342.
146. Perman, S.M., et al., *Timing of neuroprognostication in postcardiac arrest therapeutic hypothermia**. Crit Care Med, 2012. **40**(3): p. 719-24.
147. Kim, Y.M., et al., *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.
148. Lundbye, J.B., et al., *Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms*. Resuscitation, 2012. **83**(2): p. 202-207.
149. Arrich, J., et al., *Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD004128.
150. Perbet, S., et al., *Early onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2011. **184**(9): p. 1048-1054.
151. Hovland, A., et al., *EEG should be performed during induced hypothermia*. Resuscitation, 2006. **68**(1): p. 143-146.
152. Fairchild, K.D., et al., *Hypothermia prolongs activation of NF-KB and augments generation of inflammatory cytokines*. American Journal of Physiology - Cell Physiology, 2004. **287**(2): p. C422-C431.
153. Pichon, N., et al., *Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system*. Critical Care, 2007. **11**(3): p. R71.
154. Oddo, M., et al., *From evidence to clinical practice: Effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest* Critical Care Medicine, 2006. **34**(7): p. 1865-1873.
155. *Part 4: Advanced Life Support*. Circulation, 2005. **112**(22_supplement): p. III-25-III-54.

156. Nielsen, N., et al., *Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated--a systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis*. *Int J Cardiol*, 2011. **151**(3): p. 333-41.
157. Bradley, S.M., et al., *Temporal trends in the use of therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest*. *JAMA Network Open*, 2018. **1**(7): p. e184511.
158. Deye, N., et al., *Changes in cardiac arrest patients' temperature management after the 2013 "TTM" trial: results from an international survey*. *Annals of Intensive Care*, 2016. **6**(1): p. 1-9.
159. Chocron, R., et al., *Are characteristics of hospitals associated with outcome after cardiac arrest? Insights from the Great Paris registry*. *Resuscitation*, 2017. **118**: p. 63-69.
160. Chocron, R., et al., *Ambulance Density and Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. *Circulation*, 2019. **139**(10): p. 1262-1271.
161. Jennett, B. and M. Bond, *Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale*. *The Lancet*, 1975. **305**(7905): p. 480-484.
162. Wagner, A.K., et al., *Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research*. *J Clin Pharm Ther*, 2002. **27**(4): p. 299-309.
163. Khera, R., et al., *Hospital Variation in the Utilization and Implementation of Targeted Temperature Management in Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2018. **11**(11): p. e004829.
164. Frydland, M., et al., *Target temperature management of 33 degrees C and 36 degrees C in patients with out-of-hospital cardiac arrest with initial non-shockable rhythm - a TTM sub-study*. *Resuscitation*, 2015. **89**: p. 142-8.
165. Freund, B. and P.W. Kaplan, *A review of the utility of a hypothermia protocol in cardiac arrests due to non-shockable rhythms*. *Cardiol J*, 2017. **24**(3): p. 324-333.
166. Testori, C., et al., *Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms*. *Resuscitation*, 2011. **82**(9): p. 1162-1167.
167. Perman, S.M., et al., *The Utility of Therapeutic Hypothermia for Post-Cardiac Arrest Syndrome Patients With an Initial Nonshockable Rhythm*. *Circulation*, 2015. **132**(22): p. 2146-51.
168. Vaahersalo, J., et al., *Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study*. *Intensive Care Med*, 2013. **39**(5): p. 826-37.
169. Chan, P.S., et al., *Association Between Therapeutic Hypothermia and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest*. *Jama*, 2016. **316**(13): p. 1375-1382.
170. Mader, T.J., et al., *Comparative Effectiveness of Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insight from a Large Data Registry*. *Therapeutic hypothermia and temperature management*, 2014. **4**(1): p. 21-31.
171. Kalra, R., et al., *Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest: Systematic Review and Meta-analyses*. *Anesth Analg*, 2018. **126**(3): p. 867-875.
172. Lascarrou, J., et al., *Intérêt de l'hypothermie thérapeutique dans l'arrêt cardiaque non choquable*. *Réanimation*, 2012. **21**: p. S193-S194.
173. Lascarrou, J.B., et al., *Therapeutic hypothermia after nonshockable cardiac arrest: the HYPERION multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, superiority trial*. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2015. **23**(1): p. 26.
174. Makker, P., Y. Kanei, and D. Misra, *Clinical Effect of Rebound Hyperthermia After Cooling Postcardiac Arrest: A Meta-Analysis*. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2017. **7**(4): p. 206-209.
175. Keller, S.D., et al., *Use of structural equation modeling to test the construct validity of the SF-36 Health Survey in ten countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment*. *J Clin Epidemiol*, 1998. **51**(11): p. 1179-88.
176. Katz, S., et al., *Progress in development of the index of ADL*. *Gerontologist*, 1970. **10**(1): p. 20-30.

177. Roccaforte, W.H., et al., *Validation of a telephone version of the mini-mental state examination*. J Am Geriatr Soc, 1992. **40**(7): p. 697-702.
178. Horowitz, M., N. Wilner, and W. Alvarez, *Impact of Event Scale: a measure of subjective stress*. Psychosom Med, 1979. **41**(3): p. 209-18.
179. Hachimi-Idrissi, S., et al., *Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study*. Resuscitation, 2001. **51**(3): p. 275-281.
180. Fugate, J.E., et al., *Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest*. Ann Neurol, 2010. **68**(6): p. 907-14.
181. Kirkegaard, H., et al., *Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2017. **318**(4): p. 341-350.
182. Lascarrou, J.B., et al., *Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm*. N Engl J Med, 2019.
183. Testori, C., et al., *The beneficial effect of mild therapeutic hypothermia depends on the time of complete circulatory standstill in patients with cardiac arrest*. Resuscitation, 2012. **83**(5): p. 596-601.
184. Wallmuller, C., et al., *Limited effect of mild therapeutic hypothermia on outcome after prolonged resuscitation*. Resuscitation, 2016. **98**: p. 15-9.
185. Dankiewicz, J., et al., *Time to start of cardiopulmonary resuscitation and the effect of target temperature management at 33 degrees C and 36 degrees C*. Resuscitation, 2016. **99**: p. 44-9.
186. Choi, J.Y., et al., *Performance on the APACHE II, SAPS II, SOFA and the OHCA score of post-cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia*. PLOS ONE, 2018. **13**(5): p. e0196197.
187. Donnino, M.W., et al., *APACHE II scoring to predict outcome in post-cardiac arrest*. Resuscitation, 2013. **84**(5): p. 651-656.
188. Bisbal, M., et al., *Effectiveness of SAPS III to predict hospital mortality for post-cardiac arrest patients*. Resuscitation, 2014. **85**(7): p. 939-944.
189. Niskanen, M., et al., *Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and Glasgow coma scores as predictors of outcome from intensive care after cardiac arrest*. Crit Care Med, 1991. **19**(12): p. 1465-73.
190. Saliccioli, J.D., et al., *Performance of SAPS II and SAPS III scores in post-cardiac arrest*. Minerva Anestesiol, 2012. **78**(12): p. 1341-7.
191. Maupain, C., et al., *The CAHP (Cardiac Arrest Hospital Prognosis) score: a tool for risk stratification after out-of-hospital cardiac arrest*. Eur Heart J, 2016. **37**(42): p. 3222-3228.
192. Adrie, C., et al., *Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score*. Eur Heart J, 2006. **27**(23): p. 2840-5.
193. Bascom, K.E., et al., *Derivation and Validation of the CREST Model for Very Early Prediction of Circulatory Etiology Death in Patients without STEMI after Cardiac Arrest*. Circulation, 2017.
194. Eertmans, W., et al., *A prediction model for good neurological outcome in successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients*. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 2018. **26**(1): p. 93.
195. Kiehl, E.L., et al., *C-GRAPh: A Validated Scoring System for Early Stratification of Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Treated With Targeted Temperature Management*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(5): p. e003821.
196. Martinell, L., et al., *Early predictors of poor outcome after out-of-hospital cardiac arrest*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 96.
197. Nishikimi, M., et al., *CAST: a new score for early prediction of neurological outcomes after cardiac arrest before therapeutic hypothermia with high accuracy*. Intensive Care Medicine, 2016. **42**(12): p. 2106-2107.

198. Ahmad, R., S. Lumley, and Y.C. Lau, *NULL-PLEASE: A new 'Futility score' in the management of survivors of out-of-hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2016. **106**: p. e83.
199. Rittenberger, J.C., et al., *An early, novel illness severity score to predict outcome after cardiac arrest*. Resuscitation, 2011. **82**(11): p. 1399-1404.
200. Nichol, G., et al., *Trial of Continuous or Interrupted Chest Compressions during CPR*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(23): p. 2203-2214.
201. Rankin, J., *Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis*. Scott Med J, 1957. **2**(5): p. 200-15.
202. Kragholm, K., et al., *Bystander Efforts and 1-Year Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. N Engl J Med, 2017. **376**(18): p. 1737-1747.
203. Okazaki, T., et al., *Targeted temperature management guided by the severity of hyperlactatemia for out-of-hospital cardiac arrest patients: a post hoc analysis of a nationwide, multicenter prospective registry*. Annals of Intensive Care, 2019. **9**(1): p. 127.
204. Krawczyk, P., et al., *Implementation of targeted temperature management after cardiac arrest in Polish intensive care units. What has changed in the last five years?* Kardiologia Pol, 2017. **75**(7): p. 689-697.
205. Du, L., et al., *Changes in cardiac arrest patients' temperature management after the publication of 2015 AHA guidelines for resuscitation in China*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 16087.
206. Wils, E.-J., T. van den Berg, and J. van Bommel, *Current practice of target temperature management post-cardiac arrest in the Netherlands, a post-TTM trial survey*. Resuscitation, 2015. **97**: p. e1-e2.
207. Storm, C., et al., *A survey on general and temperature management of post cardiac arrest patients in large teaching and university hospitals in 14 European countries; The SPAME trial results*. Resuscitation, 2017. **116**: p. 84-90.
208. Dankiewicz, J., et al., *Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2). A randomized clinical trial – Rationale and design*. American Heart Journal, 2019.
209. Arvidsson, L., et al., *Target temperature 34 vs. 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest - a retrospective observational study*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2017. **61**(9): p. 1176-1183.
210. Kleissner, M., et al., *Mid-term clinical outcomes of out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 34-36 degrees C versus 32-34 degrees C*. Heart Lung, 2019. **48**(4): p. 273-277.
211. Abazi, L., et al., *Long-term survival in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature control at 33 degrees C or 36 degrees C: A national registry study*. Resuscitation, 2019. **143**: p. 142-147.
212. Johnson, N.J., et al., *Targeted Temperature Management at 33 Versus 36 Degrees: A Retrospective Cohort Study*. Crit Care Med, 2020. **48**(3): p. 362-369.
213. Johnsson, J., et al., *Functional outcomes associated with varying levels of targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest - An INTCAR2 registry analysis*. Resuscitation, 2020. **146**: p. 229-236.
214. Perkins, G.D., et al., *A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. N Engl J Med, 2018. **0**(0): p. null.
215. Zobel, C., et al., *Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome**. Critical Care Medicine, 2012. **40**(6): p. 1715-1723 10.1097/CCM.0b013e318246b820.
216. Jacobshagen, C., et al., *Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium*. Clin Res Cardiol, 2010. **99**(5): p. 267-76.
217. Annborn, M., et al., *The association of targeted temperature management at 33 and 36 degrees C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital*

- cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial.* Intensive Care Med, 2014. **40**(9): p. 1210-9.
218. Bro-Jeppesen, J., et al., *Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 degrees C Versus 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial**. Crit Care Med, 2015. **43**(2): p. 318-27.
219. Niemann, C.U., et al., *Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function.* New England Journal of Medicine, 2015. **373**(5): p. 405-414.
220. Roquilly, A., et al., *COBI (COntinuous hyperosmolar therapy for traumatic Brain-Injured patients) trial protocol: a multicentre randomised open-label trial with blinded adjudication of primary outcome.* BMJ Open, 2017. **7**(9): p. e018035.
221. Kohlhauer, M., et al., *A new paradigm for lung-conservative total liquid ventilation.* EBioMedicine, 2020. **52**: p. 102365.
222. Paul, M., et al., *Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry.* Intensive Care Med, 2016. **42**(7): p. 1128-36.
223. Saliccioli, J.D., et al., *Continuous neuromuscular blockade is associated with decreased mortality in post-cardiac arrest patients.* Resuscitation, 2013. **84**(12): p. 1728-33.
224. Lascarrou, J.B., et al., *Neuromuscular blockade during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: observational study of neurological and infectious outcomes.* Resuscitation, 2014. **85**(9): p. 1257-62.
225. Boulila, C., et al., *Use of Neuromuscular Blockers During Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: A Nursing Protocol.* Crit Care Nurse, 2016. **36**(6): p. 33-40.
226. Lee, D.H., et al., *Neuromuscular blockade requirement is associated with good neurologic outcome in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management.* J Crit Care, 2017. **40**: p. 218-224.
227. Stockl, M., et al., *Continuous versus intermittent neuromuscular blockade in patients during targeted temperature management after resuscitation from cardiac arrest-A randomized, double blinded, double dummy, clinical trial.* Resuscitation, 2017. **120**: p. 14-19.
228. Lee, B.K., et al., *Continuous neuromuscular blockade infusion for out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management: A multicenter randomized controlled trial.* PLOS ONE, 2018. **13**(12): p. e0209327.
229. Martin, M., et al., *Nutrition During Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest: Observational Study of Neurological Outcomes and Nutrition Tolerance.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2020. **44**(1): p. 138-145.
230. Sawyer, K.N., et al., *Relationship Between Duration of Targeted Temperature Management, Ischemic Interval, and Good Functional Outcome From Out-of-Hospital Cardiac Arrest.* Crit Care Med, 2020. **48**(3): p. 370-377.
231. Skrifvars, M.B., et al., *Hypothermic to ischemic ratio and mortality in post-cardiac arrest patients.* 2020. **64**(4): p. 546-555.
232. Oh, S.H., et al., *Continuous Amplitude-Integrated Electroencephalographic Monitoring Is a Useful Prognostic Tool for Hypothermia-Treated Cardiac Arrest Patients.* Circulation, 2015. **132**(12): p. 1094-103.
233. Ringh, M., et al., *Mobile-Phone Dispatch of Laypersons for CPR in Out-of-Hospital Cardiac Arrest.* New England Journal of Medicine, 2015. **372**(24): p. 2316-2325.
234. Blomberg, S.N., et al., *Machine learning as a supportive tool to recognize cardiac arrest in emergency calls.* Resuscitation, 2019. **138**: p. 322-329.

RESEARCH

Open Access

Temporal trends in the use of targeted temperature management after cardiac arrest and association with outcome: insights from the Paris Sudden Death Expertise Centre



Jean-Baptiste Lascarrou^{1,2,3,4*}, Florence Dumas^{2,3,5}, Wulfran Bougouin^{2,3,4}, Richard Chocron^{2,3,5}, Frankie Beganton^{2,3}, Stephane Legriel^{2,3,4,6}, Nadia Aissaoui^{2,3,4,7}, Nicolas Deye^{2,3,4,8}, Lionel Lamhaut^{2,3,4,9}, Daniel Jost^{2,10}, Antoine Vieillard-Baron^{2,11}, Eloi Marijon^{2,3}, Xavier Jouven^{2,3}, Alain Cariou^{2,3,4,12} and on behalf of the SDEC

Abstract

Purpose: Recent doubts regarding the efficacy may have resulted in a loss of interest for targeted temperature management (TTM) in comatose cardiac arrest (CA) patients, with uncertain consequences on outcome. We aimed to identify a change in TTM use and to assess the relationship between this change and neurological outcome.

Methods: We used Utstein data prospectively collected in the Sudden Death Expertise Center (SDEC) registry (capturing CA data from all secondary and tertiary hospitals located in the Great Paris area, France) between May 2011 and December 2017. All cases of non-traumatic OHCA patients with stable return of spontaneous circulation (ROSC) were included. After adjustment for potential confounders, we assessed the relationship between changes over time in the use of TTM and neurological recovery at discharge using the Cerebral Performance Categories (CPC) scale.

Results: Between May 2011 and December 2017, 3925 patients were retained in the analysis, of whom 1847 (47%) received TTM. The rate of good neurological outcome at discharge (CPC 1 or 2) was higher in TTM patients as compared with no TTM (33% vs 15%, $P < 0.001$). Gender, age, and location of CA did not change over the years. Bystander CPR increased from 55% in 2011 to 73% in 2017 ($P < 0.001$) and patients with a no-flow time longer than 3 min decreased from 53 to 38% ($P < 0.001$). The use of TTM decreased from 55% in 2011 to 37% in 2017 ($P < 0.001$). Meanwhile, the rate of patients with good neurological recovery remained stable (19 to 23%, $P = 0.76$). After adjustment, year of CA occurrence was not associated with outcome.

Conclusions: We report a progressive decrease in the use of TTM in post-cardiac arrest patients over the recent years. During this period, neurological outcome remained stable, despite an increase in bystander-initiated resuscitation and a decrease in "no flow" duration.

Keywords: Cardiac arrest, Induced hypothermia, Targeted temperature management, Neurological outcome

* Correspondence: jeanbaptiste.lascarrou@chu-nantes.fr

¹Service de Médecine Intensive Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire, 30 Boulevard Jean Monnet, 44093 Nantes Cedex 9, France

²Université de Paris, INSERM, Paris Cardiovascular Research Centre, Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Introduction

Over the last decades, implementation of the “chain of survival” led to a progressive improvement in outcome after cardiac arrest (CA) in many places across the world [1]. In addition to pre-hospital management, post-cardiac arrest care is now considered as a major determinant of outcome. Among the interventions that can be provided during the post-resuscitation period, recent data raised some concerns regarding the benefit of targeted temperature management (TTM) for comatose CA survivors. Even if TTM is strongly recommended in out-of-hospital CA provoked by a ventricular arrhythmia, its effectiveness has been seriously challenged in several other situations, such as in non-shockable [2] and in-hospital CA patients [3]. Additionally, the TTM trial that showed no difference between 33 and 36° may have been falsely considered by some clinicians as a negative study regarding the effectiveness of TTM [4]. On the whole, this may have resulted in a change in TTM modalities in post-cardiac patients, as reported by several investigators [5]. In a recent survey, Deye et al. observed that 37% of responders changed their attitude regarding TTM over the recent years, many of them moving from 33°C toward a higher temperature level [6].

Possible consequences of these changes on patients' outcome are unclear. After moving from a TTM target of 33 to 36°C, Bray et al. reported low compliance with target temperature, higher rates of fever, and a trend toward clinical worsening in patient outcomes [7]. In a recent retrospective study performed in Australia and New Zealand, similar changes in clinicians' attitude regarding target temperature after CA, which occurred in up to one third of ICU, were associated with an increased proportion of patients with fever [5]. In the USA, where this treatment was historically less employed as compared with European countries, TTM use was shown to further decrease in many centers, as revealed by recent administrative data [8]. In parallel, Khera et al. found that TTM use dropped in all subgroups of CA survivors (both shockable and non-shockable) [9]. On the whole, these uncertainties prompted to perform new large randomized trials testing this treatment in CA patients. The recently released HYPERION study showed an improvement in long-term neurological prognosis with TTM at 33° as compared to normothermia for CA patients with non-shockable rhythm [10], and the TTM2 trial comparing TTM at 33° versus fever control is actually ongoing.

We hypothesized that a change in French clinicians' attitude regarding TTM may have occurred in the period that preceded these new trials and that this change may have affected the outcome in post-CA patients. In order to explore this hypothesis, we decided to

perform an in-depth analysis of a regional registry covering the Great Paris area (France).

Materials and methods

Study design

We used data extracted from the cardiac arrest registry managed by the Sudden Death Expertise Center (SDEC) of the Great Paris area (France), which was previously described [11]. Our aim was to search for a change in the use of TTM over the recent years and to assess the relationship between this change and the patient's outcome after adjustment for potential confounders.

Study setting

In Paris and its surrounding suburbs (Haut-de-Seine, Seine-Saint-Denis, Val-de-Marne), the management of OHCA involves mobile emergency units and fire departments, covering 762 km² and a population of 6.6 million inhabitants. The Emergency Medical Service is a two-tiered physician-manned system, with a basic life support (BLS) tier served by firefighters of the Brigade de Sapeurs-Pompiers de Paris, who can apply automated external defibrillators, and an advanced cardiac life support (ACLS) tier, provided in the field, with endotracheal intubation, intravenous access line, and drugs if necessary. Resuscitation is delivered by an emergency team that includes at least one trained physician in emergency medicine and one nurse, applying international guidelines. Patients with stable return of spontaneous circulation (ROSC) are then transferred to a secondary or tertiary center with an intensive care unit (ICU) and coronary intervention facilities with a target of door to balloon of 120 min maximum for acute coronary syndrome with ST elevation on ECG.

From 2011, all OHCA cases occurring in Paris and its suburbs are recorded in a prospective population-based registry system managed by the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC) [12, 13].

Study population

According to recent guidelines [14], all cases of OHCA (defined as unexpected death without obvious extracardiac cause, such as drowning, trauma, hanging, intoxication) are prospectively recorded in the Paris-SDEC registry according to Utstein style. In the present analysis, we retained all post-cardiac arrest patients transported to the hospital and admitted in ICU with a sustainable ROSC from May 15, 2011, to December 31, 2017. Exclusion criteria were age below 18 years, prior terminal condition (e.g., metastatic malignancy), obvious non-cardiac cause according to Utstein templates [14], patients who died before hospital admission, and refractory OHCA transported to the hospital for potential extra-corporal life support (ECLS).

Data collection

The following variables are collected in the registry: age, gender, location, witnessed status, bystander cardiopulmonary resuscitation, initial cardiac rhythm, cumulative epinephrine dose employed during resuscitation, delays from collapse to start of chest compressions (no flow) and from start of chest compression to ROSC (low flow), characteristics of the post-resuscitation ECG, arterial pH at hospital admission, temperature management, and coronary interventions after hospital admission.

The neurological outcome was scored using the level reached on the Cerebral Performance Categories (CPC) scale [15] at ICU discharge, assessed by the physician in charge. Patients with a good cerebral performance (CPC1) or a moderate cerebral disability (CPC2) were considered to have a favorable neurological recovery.

Patients' management

TTM was considered as the provision of any measure aiming to reduce the patient's body temperature by either non-invasive or by invasive means. According to current guidelines, the targeted temperature was comprised between 32 and 36 °C [16]. TTM could be started in the emergency department or in the ICU according to each center policy.

Early invasive coronary strategy was defined as a coronary angiography (followed by percutaneous coronary intervention if indicated) performed in the very first hours following hospital admission. Post-resuscitation shock was defined as the occurrence or persistence of arterial hypotension (mean arterial pressure < 60 mmHg or systolic blood pressure < 90 mmHg) sustained for more than 6 h after ROSC despite adequate fluid resuscitation and requiring a continuous infusion of vasopressor.

Definitions and modalities for data collection were unchanged during the period of the study. Data were entered prospectively into a study database and checked for completeness and accuracy. Two investigators (FD, AC) reviewed each record for data completion and validity.

Statistical analysis

We used descriptive statistics to summarize categorical variables as proportions, and continuous variables as mean with standard deviation for normal distribution or as median with interquartile range for non-normal distribution. Comparisons between proportions used Pearson's chi-squared (or Fisher's exact test if appropriate) and *t* test for continuous variables (or Mann-Wilcoxon rank-sum test).

According to the different analyses, we used three different options regarding the "year of cardiac arrest," which was analyzed as a continuous or a categorical

variable, or divided into four a priori defined periods (P) based on the publication of the TTM trial [3]: P1 was the baseline period (year 2011); P2 was the period before the publication of the TTM trial (years 2012 and 2013); P3 was the period that immediately followed the publication of the TTM trial (year 2014), and P4 being the most recent period (years 2015, 2016, and 2017).

We first assessed the relationship between baseline characteristics and the use of TTM. Test for trend and logistic regression were used to evaluate the pattern of neurological recovery over time and the potential explicative factors.

We then performed a univariate analysis testing the different parameters associated with good neurological recovery at ICU discharge. Association between TTM and outcome was analyzed in a multivariate model adjusted on Utstein variables including age, gender, location of arrest, provision of bystander CPR, resuscitation intervals, initial rhythm, epinephrine use, arterial pH at admission, occurrence of a post-cardiac arrest shock, early coronary angiogram performance, TTM, and year of arrest as continuous. In order to take into account missing data, we performed multiple imputations using chained equation [17] on the dataset restricted to patients with available survival status at hospital discharge (primary outcome), based on $M = 10$ imputed completed datasets.

In a *sensitivity* analysis aiming to assess the influence of prognostic factors over time, we included in the primary multivariate model an interaction (cross-product) term between year and covariates of interest (initial rhythm, bystander CPR performance, TTM).

Focusing on the role of TTM, we also evaluated the potential for generalized temporal trends to account for the study period association by using segmented regression analysis of interrupted time series data using time categorized in four a priori sub-periods (P1, P2, P3, and P4). This method allows to assess how much an intervention changed an outcome of interest, immediately and over time [18].

All tests were two-sided with a *P* value considered significant if < 0.05. Analyses were performed using STAT A/SE 14.2 (Lakeway Drive, TX, USA).

Results

During the study period, 25,059 patients were included in the Paris-SDEC registry. Cardiopulmonary resuscitation was not attempted in 7923 patients, an obvious non-cardiac cause of arrest was evidenced in 3782 patients, resuscitation failed in 8766 patients (who were not transported according to French EMS policy), and 663 patients with refractory CA were transported without ROSC to the hospital for potential extra-corporeal life support. This left 3925/25059 (16%) patients suitable

for the present analysis, of whom 1847/3925 (47%) received TTM (see Additional file 1). Numbers of missing data are displayed on Additional file 2.

Patients' characteristics according to temperature management are displayed in Table 1. As compared with controls, those who received TTM were more frequently men and younger; cardiac arrest occurred more frequently in a public place, and the proportion of patients with a long no-flow duration (higher than 3 min) was greater ($P < 0.001$). An early invasive coronary strategy was used more frequently in TTM patients ($P < 0.001$). As compared with controls, those who received TTM had more frequently a good neurological recovery at ICU discharge (15% vs 33%, $P < 0.001$).

Changes over the years in patients' characteristics and management appear in Table 2. Gender, age, and location of CA did not significantly change over time. Bystander CPR increased from 55% in 2011 to 73% of patients in 2017 ($P < 0.001$), no-flow time upper than 3 min decreased from 53 to 38% ($P < 0.001$) (Table 2). During the study period, the overall proportion of patients receiving TTM decreased from 55% in 2011 to 37% in 2017 ($P < 0.001$). This decrease in TTM use over years was observed in both shockable and non-shockable patients (see Fig. 1). Using segmented regression separating the study period into four separate sub-periods (P1 = 2011, P2 = 2012–2013, P3 = 2014, P4 = 2015–17), the decrease in TTM use was significant for P3 vs. P2 (OR = 0.78 [0.64–0.96] $P = 0.02$) and P4 vs. P3 (OR = 0.77 [0.63–0.94] $P = 0.009$). In parallel, the survival rate at ICU discharge increased significantly from 20% in 2011 to 26% in 2017 ($P = 0.03$), but the proportion of

patients with good neurological outcome remained stable (19 to 23%; $P = 0.76$) (Fig. 3).

In univariate analysis, TTM was significantly associated with a better neurological outcome with OR = 2.71 [2.30–3.19] and was associated with a better outcome after adjustment on baseline characteristics and year of arrest (adjOR = 1.57 [1.22–2.02]). Considering 2011 as the year of reference, a later onset of CA was not associated with a better outcome in univariate analysis ($P = 0.75$) (Table 3). In addition, no interaction term between year of occurrence and parameters of interest (initial rhythm, bystander CPR performance, TTM) was significant (P for interaction > 0.10).

Using segmented regression separating the study period into four separate sub-periods, the association between neurological outcome and periods was significant only for P4 vs. P3 (OR = 0.77 [0.62–0.95]; $P = 0.015$) (see Figs. 2 and 3).

Discussion

Using the Paris-SDEC registry, which covers a large geographic area in France, we report that the overall proportion of post-cardiac arrest patients who received TTM decreased over years between 2011 and 2017. This decrease was observed in all patients' subgroups. In parallel, we observed that the activation of early resuscitation improved over time as reflected by an increase in the proportion of patients who received bystander CPR and a decrease in the proportion of patients with a long "no flow." Despite these improvements in early management, there was no significant change in neurological outcome over the study period.

Table 1 Characteristics of the study population according to targeted temperature management

| | No TTM (<i>n</i> = 1793) | TTM (<i>n</i> = 1847) | <i>P</i> |
|--|---------------------------|------------------------|----------|
| Male, <i>n</i> % | 1169 (65%) | 1318 (71%) | < 0.001 |
| Age, ±SD | 64 ± 16 | 61 ± 15 | < 0.001 |
| Home location, <i>n</i> % | 1186 (66%) | 1017 (55%) | < 0.001 |
| Witness, <i>n</i> % | 1569 (87%) | 1697 (92%) | < 0.001 |
| Bystander CPR, <i>n</i> % | 1142 (63%) | 1195 (65%) | < 0.001 |
| Shockable rhythm, <i>n</i> % | 592 (33%) | 1065 (58%) | < 0.001 |
| No-flow duration > 3 min*, <i>n</i> % | 666 (37%) | 881 (48%) | < 0.001 |
| Low-flow duration > 20 min*, <i>n</i> % | 588 (33%) | 760 (42%) | < 0.001 |
| Epinephrine use, <i>n</i> % | 1259 (70%) | 1224 (66%) | < 0.001 |
| First arterial pH, ±SD | 7.13 ± 0.22 | 7.22 ± 0.15 | < 0.001 |
| Post-resuscitation shock, <i>n</i> % | 863 (48%) | 1253 (68%) | < 0.001 |
| Early invasive coronary strategy, <i>n</i> % | 767 (43%) | 1494 (80%) | < 0.001 |
| Survival at ICU discharge, <i>n</i> % | 370 (20%) | 689 (37%) | < 0.001 |
| Good neurological prognosis at ICU discharge, <i>n</i> % | 273 (15%) | 618 (33%) | < 0.001 |

Values are expressed with proportion (%), mean with standard deviation (SD)

CPR cardiopulmonary resuscitation

*Characteristics were dichotomized according to the median value

Table 2 Baseline characteristics evolution over the years

| | All | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | P for trend |
|---|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| N | 3925 | 339 | 562 | 589 | 594 | 559 | 620 | 662 | |
| Male, n (%) | 2682 (70%) | 235 (70%) | 386 (68%) | 395 (67%) | 401 (67%) | 394 (70%) | 442 (71%) | 429 (65%) | 0.63 |
| Age, mean ± SD | 62 ± 15 | 62 ± 14 | 62 ± 15 | 62 ± 15 | 62 ± 16 | 61 ± 15 | 63 ± 15 | 62 ± 16 | 0.17 |
| Home location, n (%) | 2365 (58%) | 206 (60%) | 341 (60%) | 338 (57%) | 342 (57%) | 338 (60%) | 392 (63%) | 408 (61%) | 0.17 |
| Witnessed, n (%) | 3504 (90%) | 320 (94%) | 502 (89%) | 516 (88%) | 534 (90%) | 489 (87%) | 543 (88%) | 600 (90%) | 0.44 |
| Bystander CPR, n (%) | 2525 (66%) | 186 (55%) | 310 (55%) | 359 (60%) | 384 (65%) | 365 (65%) | 437 (70%) | 484 (73%) | < 0.001 |
| Initial shockable rhythm, n (%) | 2215 (50%) | 130 (38%) | 256 (45%) | 273 (46%) | 298 (50%) | 251 (45%) | 289 (46%) | 287 (43%) | 0.26 |
| No flow > 3 min*, n (%) | 1784 (40%) | 179 (53%) | 231 (41%) | 236 (40%) | 248 (42%) | 232 (41%) | 234 (38%) | 253 (38%) | < 0.001 |
| Low flow > 20 min*, n (%) | 1613 (39%) | 121 (36%) | 203 (36%) | 207 (35%) | 185 (31%) | 198 (35%) | 219 (35%) | 264 (40%) | 0.039 |
| Use of epinephrine, n (%) | 2646 (70%) | 245 (72%) | 373 (66%) | 401 (68%) | 401 (67%) | 393 (70%) | 396 (64%) | 437 (66%) | 0.10 |
| First arterial pH, mean ± SD | 7.2 ± 0.2 | 7.2 ± 0.2 | 7.2 ± 0.2 | 7.2 ± 0.2 | 7.2 ± 0.2 | 7.2 ± 0.2 | 7.2 ± 0.2 | 7.2 ± 0.2 | 0.49 |
| Post-resuscitation shock, n (%) | 2149 (56%) | 253 (74%) | 388 (69%) | 338 (57%) | 270 (45%) | 305 (54%) | 318 (51%) | 277 (42%) | < 0.001 |
| Early invasive coronary strategy, n (%) | 2349 (60%) | 202 (60%) | 336 (60%) | 354 (60%) | 367 (62%) | 335 (60%) | 388 (63%) | 367 (55%) | 0.13 |
| Targeted temperature management, n (%) | 1847 (47%) | 189 (55%) | 321 (57%) | 311 (53%) | 275 (46%) | 230 (41%) | 278 (45%) | 243 (37%) | < 0.001 |
| Survival at ICU discharge, n (%) | 1106 (26%) | 70 (20%) | 153 (27%) | 181 (30%) | 188 (32%) | 161 (29%) | 176 (28%) | 177 (26%) | 0.03 |
| Good neurological prognosis at ICU discharge, n (%) | 921 (23%) | 63 (19%) | 141 (26%) | 160 (28%) | 151 (27%) | 135 (26%) | 147 (26%) | 124 (23%) | 0.76 |

Values are expressed with proportion (%), mean with standard deviation (SD)

CPR cardiopulmonary resuscitation

*Characteristics were dichotomized according to the median value

Recent doubts regarding the efficacy of targeted temperature management (TTM) may have resulted in a loss of interest for this treatment in comatose cardiac arrest (CA) patients. Indeed, following the publication of the TTM trial in 2013, several observational studies reported a change in ICU policies regarding temperature management after cardiac arrest. Up to one third of intensivists changed their temperature target from 33 to 36 °C [6]. Using data from France (where therapeutic

hypothermia is commonly used [19]), we report a clear fall in the use of TTM that was not associated with a change in neurological outcome over the same period. In a first approach, these findings do not suggest a detrimental effect of a lesser use of TTM on outcome in this population. However, this could have been concealed by a parallel improvement in the chain of survival that may have masked a negative effect of the decrease in the use of TTM. This interpretation is supported by the

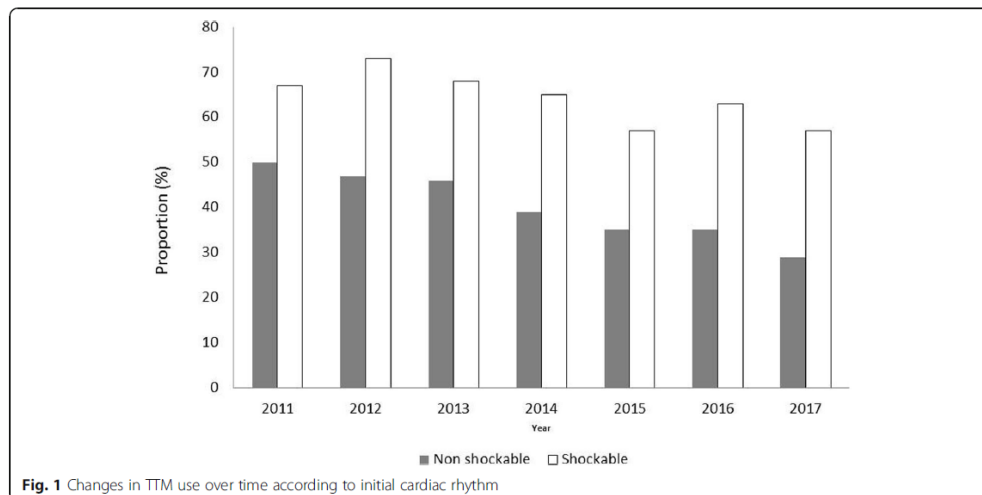


Fig. 1 Changes in TTM use over time according to initial cardiac rhythm

Table 3 Factors associated with good neurological prognosis at ICU discharge in uni- and multivariate analysis in multiple imputation cohort (N = 3623 patients)

| Characteristics | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|--|---------------------|---------|-----------------------|---------|
| | Coefficient [95%CI] | P value | Coefficient [95%CI] | P value |
| Male | 1.65 [1.39–1.97] | < 0.001 | – | – |
| Age | 0.97 [0.96–0.98] | < 0.001 | 0.96 [0.95–0.97] | < 0.001 |
| Home location | 0.32 [0.27–0.38] | < 0.001 | 0.59 [0.47–0.74] | < 0.001 |
| Bystander CPR | 2.62 [2.16–3.19] | < 0.001 | 1.65 [1.19–2.28] | 0.003 |
| Shockable rhythm | 9.70 [8.04–11.70] | < 0.001 | 2.96 [2.29–3.93] | < 0.001 |
| No flow > 3 min* | 0.38 [0.32–0.45] | < 0.001 | 0.48 [0.36–0.64] | < 0.001 |
| Low flow > 20 min* | 0.21 [0.17–0.26] | < 0.001 | 0.50 [0.38–0.66] | < 0.001 |
| Epinephrine use* | 0.06 [0.05–0.08] | < 0.001 | 0.15 [0.11–0.19] | < 0.001 |
| First arterial pH (by 0.1 unit) | 1.86 [1.73–2.00] | < 0.001 | 1.31 [1.20–1.45] | < 0.001 |
| Post-resuscitation shock | 0.44 [0.37–0.42] | < 0.001 | 0.73 [0.57–0.94] | 0.012 |
| Early invasive coronary strategy | 8.16 [6.50–10.25] | < 0.001 | 3.24 [2.37–4.43] | < 0.001 |
| Targeted temperature management | 2.71 [2.30–3.19] | < 0.001 | 1.57 [1.22–2.02] | < 0.001 |
| Year of occurrence (2011 as reference) | 1.01 [0.96–1.05] | 0.75 | – | – |

CPR cardiopulmonary resuscitation

*Characteristics were dichotomized according to the median value

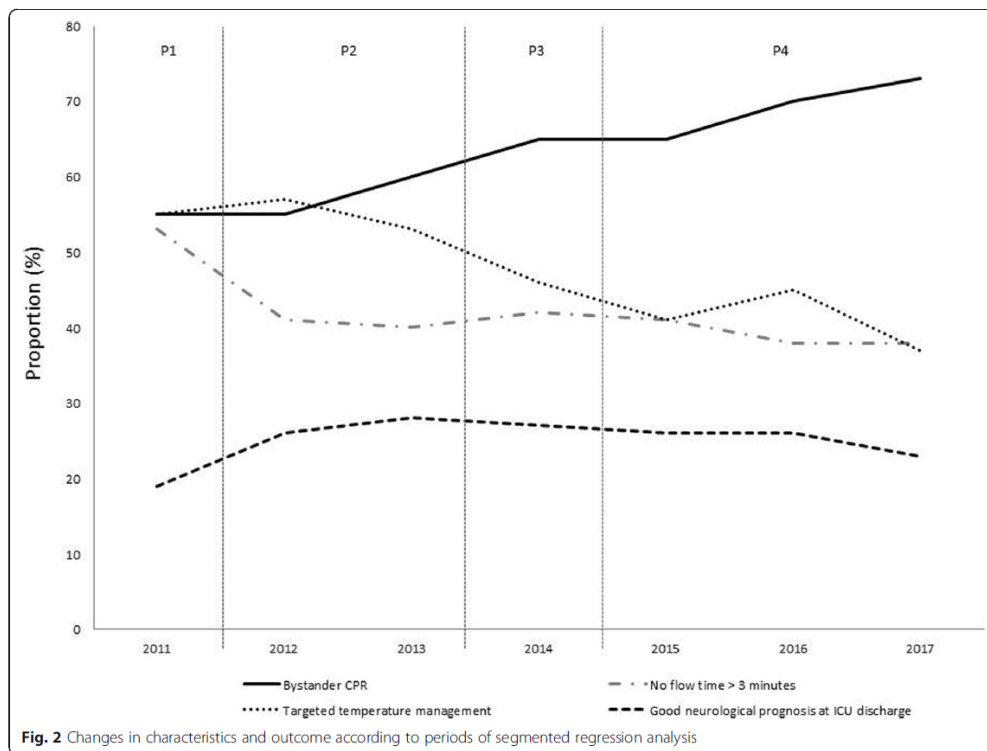
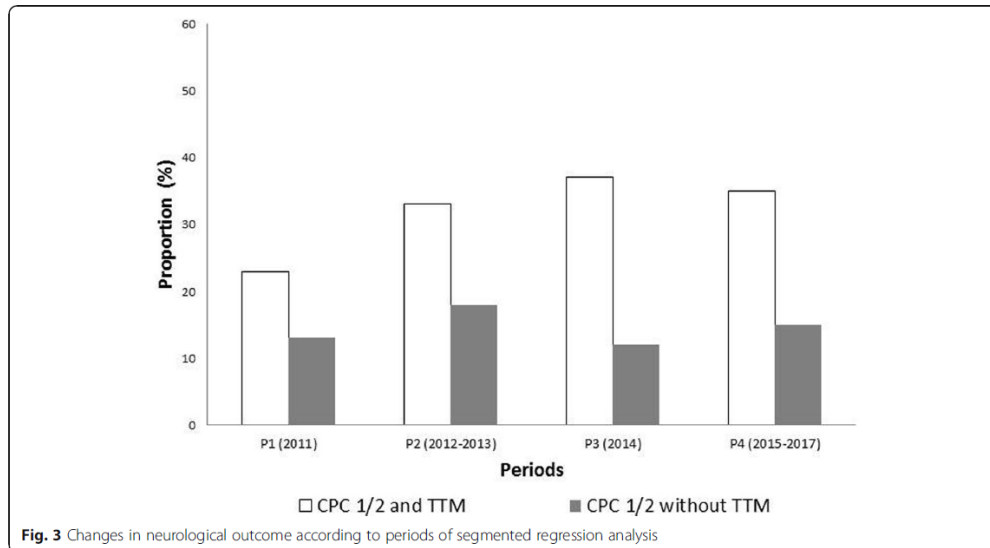


Fig. 2 Changes in characteristics and outcome according to periods of segmented regression analysis



protective effect of TTM that was observed in multivariable analysis and also by the segmented regression, which reveals a change in the association between neurological outcome and periods for the most recent years. On the whole, it is not possible to exclude that an improvement in outcome may have been observed if TTM had been more widely used. Of course, the design of the present study does not allow giving any firm conclusion regarding this debate.

The existence of an association between changes in TTM policies and outcome is debated as previous authors reported conflicting results [20, 21]. Our results are in accordance with those from a recent North-American study [8], which explored a quite similar population of post-cardiac arrest patients. On the opposite, our results are discordant with those from Salter et al. [5], who reported an association between the progressive switch from 33 to 36 °C and an increase in both the proportion with fever in ICU and hospital mortality. However, there was no adjustment for major Utstein style confounders in the analysis. In the present study, we observed an increase over the years in bystander CPR and a decrease in no-flow duration, which are both major determinants of outcome [5]. We strongly believe that any further studies aiming to assess the relationship between post-cardiac arrest care and outcome should be adjusted on these major variables.

The loss of confidence in TTM may have been suspected to be deeper in non-shockable patients since the level of evidence regarding its efficacy was lower in this

population, as compared with shockable patients [2]. However, a clear insight from the present study is that the lower adherence to TTM after CA was not driven by the cardiac rhythm at EMS presentation, since the decrease was observed in both shockable and non-shockable patients. In several retrospective studies, benefits from TTM at 33 °C were more marked in patients with longer no-flow or low-flow times [22–24], but this result was not replicated in a post hoc analysis of the TTM trial [25]. In this context, it is unfortunate to observe that the fall in TTM use is also observed in shockable patients despite a strong recommendation in recent guidelines [16]. Regarding the subgroup of non-shockable patients, TTM use might increase in the next future due to the results of the HYPERION trial, which showed a significant improvement in neurological outcome at day 90 with TTM at 33° as compared with normothermia [10].

The results of the present study suggest that the TTM trial may have been inaccurately interpreted as a negative study and may have discouraged the use of therapeutic hypothermia in post-cardiac patients. Even if the TTM trial was not designed to assess the efficacy of therapeutic hypothermia, the lack of difference in neurological outcome between patients managed at 33° versus 36° was probably considered as a negative signal regarding the efficacy of cooling. In the meantime, pivotal studies that established the efficacy of TH in post-cardiac arrest patients were challenged in several aspects (low number of

patients, highly selected population, temperature strategy in the control group) [26, 27]. Since cooling is a time-consuming treatment, this may explain the disaffection for this treatment. In this way, a particular attention should be paid to the results of the TTM-2 study, which is a large multicentric pragmatic trial comparing moderate hypothermia and normothermia in comatose cardiac patients [28].

Our results should be considered in the context of the study's limitations. We were unable to comment on potential changes in the quality of therapeutic hypothermia (e.g., time to target temperature and time in target temperature) that may also impact patients' outcome [29]. The higher proportion of patients with a short no-flow duration is in sharp contrast to prior studies [30], but this proportion is close to what was reported in a non-selected north-American registry [31]. In addition, we decided to study the specific population of patients with a stable ROSC after hospital and ICU admission, a population in which the proportion of shockable patients is known to be high [32]. We were not able to identify the subset of patients who were managed with a strategy of "normothermia or avoiding fever" among those who did not receive TTM. However, each patient's chart was evaluated by a centralized monitor who checked the medical file for accuracy and competitiveness. Patients in the TTM group were younger, and even after multivariate adjustment, other unmeasured confounders may potentially explain their better outcome. Finally, only short-term outcome was considered, while long-term outcome would have been more adapted (such as 1-month and 3-month outcome as recommended in COSCA guidelines [33]) and we cannot exclude than some non-survivors died of non-neurological cause [34].

Conclusion

Using a large regional registry of cardiac arrest, we report a progressive decrease in the use of TTM in post-cardiac arrest patients over the recent years. In parallel, we observed that the activation of early resuscitation improved over time as reflected by an increase in the proportion of patients who received bystander-initiated resuscitation and a shorter "no flow." Despite these improvements in early management, there was no significant change in neurological outcome over the study period. Further research is required to explore the consequence of this decrease in the use of TTM.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2677-1>.

Additional file 1. Patient flowchart.

Additional file 2. Proportion of missing values in the study population.

Abbreviations

CA: Cardiac arrest; CPR: Cardiopulmonary resuscitation; ROSC: Return of spontaneous circulation; TTM: Targeted temperature management

Acknowledgements

Individual members of the Sudden Death Expertise Center Group to be searchable through their individual PubMed records:
Adnet F, AP-HP, Paris 13 University, Avicenne Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 93, Bobigny, France; Agostinucci JM, AP-HP, Paris 13 University, Avicenne Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 93, Bobigny, France
Aissaoui-Balanant N, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France
Algalarrondo V, AP-HP, Antoine Beclere University Hospital, Department of Cardiology, Clamart, France
Alla F, French National Health Insurance (CNAMTS), Paris, France
Alonso C, Clinique Ambroise Paré, Department of Cardiology, Neuilly, France
Amara W, Hospital Group of Montfermeil – Le Raincy, Department of Cardiology, Montfermeil, France
Annane D, AP-HP, INSERM U1173 (Laboratory of Inflammation and Infection), University of Versailles - Saint Quentin en Yvelines, Raymond Poincaré Hospital, General Intensive Care Unit, Garches, France
Antoine C, Biomedecine agency, Saint-Denis-la-Plaine, France
Aubry P, AP-HP, Bichat Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
Azoulay E, AP-HP, Paris Diderot Sorbonne University, Saint Louis Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France
Beganton F, INSERM U970 - PARCC, Paris, France
Benhamou D, AP-HP, Bicêtre Hospital, Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Le Kremlin-Bicêtre, France
Billon C, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Department of Genetic, Paris, France
Bougouin W, INSERM U970 - PARCC, Paris, France
Boutet J, AP-HP, Raymond Poincaré Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 92, Garches, France
Bruel C, Saint Joseph Hospital, Medical-Surgical Intensive Care Unit, Paris, France
Bruneval P, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Pathology Department, Paris, France
Cariou A, AP-HP, Cochin Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France
Carli P, AP-HP, Paris Descartes University, Necker - Enfants Malades Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 75, Intensive Care Unit, Paris, France
Casalino E, AP-HP, Emergency Medical Services (SAMU) 92, Clichy, France
Cerf C, Foch Hospital, Intensive Care Unit, Suresnes, France
Chaib A, Andre Gregoire Hospital, Department of Cardiology, Montreuil, France
Cholley B, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Department of Anaesthesia and Surgical Intensive Care Medicine, Paris, France
Cohen Y, AP-HP, Avicenne Hospital, Medical-Surgical Intensive Care Unit, Bobigny, France
Combes A, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Cardiology Institute (ICAN), Intensive Care Unit, Paris, France
Crahes M, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Pathology Department, Paris, France
Da Silva D, Delafontaine Hospital, Intensive Care Unit, Saint-Denis, France
Das V, Andre Gregoire Hospital, Medical-Surgical Intensive Care Unit, Montreuil, France
Demoule A, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Medical Intensive Care Unit and Respiratory Division, Paris, France
Denjoy I, AP-HP, Bichat Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
Deye N, AP-HP, Lariboisière Hospital, Intensive Care Unit, Paris, France
Dhonneur G, AP-HP, Henri Mondor Hospital, Department of Anaesthesia and Surgical Intensive Care Medicine, Créteil, France
Diehl JL, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France
Dinanian S, AP-HP, Antoine Beclere Hospital, Department of Cardiology, Clamart, France
Domanski L, Brigade de Sapeurs Pompiers de Paris (BSPP), Paris, France
Dreyfuss D, AP-HP, Louis Mourier Hospital, Intensive Care Unit, Colombes, France
Duboc D, AP-HP, Cochin Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
Dubois-Rande JL, AP-HP, Henri Mondor Hospital, Department of Cardiology, Créteil, France

- Dumas F, AP-HP, Cochin Hospital, Department of Emergency, Paris, France
 Empana JP, INSERM U970 - PARCC, Paris, France
 Extramiana F, AP-HP, Bichat Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Fartoukh M, AP-HP, Sorbonne University (Paris 6), Tenon Hospital, Intensive Care Unit, Paris, France
 Fieux F, CHI Montfermeil, Intensive Care Unit, France
 Gabbas M, French National Health Insurance (CNAMTS), Paris, France
 Gandjbakhch E, AP-HP, Pitie-Salpetriere Hospital, Cardiology Institute (ICAN), Department of Cardiology, Paris, France
 Geri G, AP-HP, Ambroise Pare Hospital, Intensive Care Unit, Boulogne-Billancourt, France
 Guidet B, AP-HP, Sorbonne University (Pierre et Marie Curie University - Paris 6), Saint Antoine Hospital, Intensive Care Unit, Paris, France
 Halimi F, Private Hospital of Parly 2, Department of Cardiology, Le Chesnay, France
 Henry P, AP-HP, Sorbonne Paris Cite University (Paris Diderot University), Lariboisiere Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Hidden Lucet F, AP-HP, Pitie-Salpetriere Hospital, Cardiology Institute (ICAN), Department of Cardiology, Paris, France
 Jabre P, INSERM U970 - PARCC, Emergency Medical Services (SAMU) 75, Paris, France
 Jacob L, AP-HP, Saint Louis Hospital, Department of Anaesthesia and Surgical Intensive Care Medicine, Paris, France
 Joseph L, Bicetre Hospital, Transplant Coordination, Le Kremlin-Bicetre, France
 Jost D, Brigade de Sapeurs Pompiers de Paris (BSPP), Paris, France
 Jouven X, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Karam N, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Kassim H, INSERM U970 - PARCC, Paris, France
 Lacotte J, Private Hospital Jacques Cartier, Department of Cardiology, Massy, France
 Lahlou-Laforet K, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Department of Psychiatry, Paris, France
 Lamhaut L, AP-HP, Paris Descartes University, Necker - Enfants Malades Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 75, Intensive Care Unit, Paris, France
 Lancelleur A, Foch Hospital, Intensive Care Unit, Suresnes, France
 Langeron O, AP-HP, Pitie-Salpetriere Hospital, Department of Anaesthesia and Surgical Intensive Care Medicine, Paris, France
 Lavergne T, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Lecarpentier E, AP-HP, Henri Mondor Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 94, Creteil, France
 Leenhardt A, AP-HP, Bichat Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Lellouche N, AP-HP, Henri Mondor Hospital, Department of Cardiology, Creteil, France
 Lemiale V, AP-HP, Paris Diderot University, Saint Louis Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France
 Lemoine F, Brigade de Sapeurs Pompiers de Paris (BSPP), Paris, France
 Linval F, AP-HP, Paris 13 University, Avicenne Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 93, Bobigny, France
 Loeb T, AP-HP, Raymond Poincare Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 92, Garches, France
 Ludes B, Institute of Legal Medicine, Paris Descartes University, Paris, France
 Luyt CE, AP-HP, Pitie-Salpetriere Hospital, Cardiology Institute (ICAN), Intensive Care Unit, Paris, France
 Maltret A, AP-HP, Necker - Enfants Malades Hospital, Department of Pediatric Cardiology, Paris, France
 Mansencal N, Ambroise Pare Hospital, Department of Cardiology, Boulogne-Billancourt, France
 Mansouri N, AP-HP, Henri Mondor Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 94, Creteil, France
 Marjion E, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Marty J, AP-HP, Henri Mondor Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 94, Creteil, France
 Maury E, AP-HP, Sorbonne University (Pierre et Marie Curie University - Paris 6), Saint Antoine Hospital, Intensive Care Unit, Paris, France
 Maxime V, AP-HP, Raymond Poincare Hospital, General Intensive Care Unit, Garches, France
 Megarbane B, AP-HP, Lariboisiere Hospital, Intensive Care Unit, Paris, France
 Mekontso-Dessap A, AP-HP, DHU A-TV8, CARMAS Research Group, Henri Mondor Hospital, Intensive Care Unit, Creteil, France
 Mentec H, Victor Dupouy Hospital, Intensive Care Unit, Argenteuil, France
 Mira JP, AP-HP, Cochin Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France
 Monnet X, AP-HP, Bicetre Hospital, Medical Intensive Care Unit, Le Kremlin-Bicetre, France
 Narayanan K, INSERM U970 - PARCC, Paris, France
 Ngoyi N, AP-HP, Paris 7 University, Beaujon Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 92, Clichy, France
 Perier MC, INSERM U970 - PARCC, Paris, France
 Piot O, Centre Cardiologique du Nord, Department of Cardiology, Saint-Denis, France
 Pirracchio R, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Intensive Care Unit, Paris, France
 Plaisance P, Emergency Medical Services (SAMU) 75, Lariboisiere SMUR, Paris, France
 Plu I, AP-HP, Pitie-Salpetriere Hospital, Neuropathology Escroulle, Paris, France
 Raux M, AP-HP, Pitie Salpetriere Hospital, Department of Anesthesiology and Critical Care, Paris, France
 Revaux F, AP-HP, Henri Mondor Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 94, Creteil, France
 Ricard JD, AP-HP, Louis Mourier Hospital, Intensive Care Unit, Colombes, France
 Richard C, AP-HP, Bicetre Hospital, Medical Intensive Care Unit, Le Kremlin-Bicetre, France
 Riou B, AP-HP, Pitie-Salpetriere Hospital, Sorbonne University (Pierre et Marie Curie University - Paris 6), Department of Emergency Medicine and Surgery, Paris, France
 Roussin F, AP-HP, Saint Louis Hospital, Department of Anaesthesia and Surgical Intensive Care Medicine, Paris, France
 Santoli F, Robert Ballanger Hospital, Intensive Care Unit, Aulnay-sous-Bois, France
 Schortgen F, Centre Hospitalier Intercommunal Créteil, Intensive Care Unit, Creteil, France
 Sharifzadehgan A, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Sideris G, AP-HP, Sorbonne Paris Cite University (Paris Diderot University), Lariboisiere Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Spaulding C, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Teboul JL, AP-HP, Bicetre Hospital, Medical Intensive Care Unit, Le Kremlin-Bicetre, France
 Timsit JF, AP-HP, Bichat Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris, France
 Tourtier JP, Brigade de Sapeurs Pompiers de Paris (BSPP), Paris, France
 Tuppin P, French National Health Insurance (CNAMTS), Paris, France
 Ursat C, AP-HP, Raymond Poincare Hospital, Emergency Medical Services (SAMU) 92, Garches, France
 Varenne O, AP-HP, Cochin Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Vieillard-Baron A, AP-HP, Ambroise Pare Hospital, Intensive Care Unit, Boulogne-Billancourt, France
 Voicu S, AP-HP, Lariboisiere Hospital, Intensive Care Unit, Paris, France
 Wahbi K, AP-HP, Cochin Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
 Waldmann V, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, Department of Cardiology, Paris, France
- Take-home message**
 Use of targeted temperature management after cardiac arrest declined over the years in both shockable and non-shockable patients. After adjustment for major confounders, this decline was not associated with a change in neurological outcome at ICU discharge.
- Tweet**
 Use of #TTM after #OHCA declined over the years in both shockable and non-shockable patients. After adjustment, this decline was not associated with a change in neurological outcome at ICU discharge.
- Authors' contributions**
 JBL was responsible for the study concept and design; WB, NA, RC, SL, ND, LL, DJ, EM, AVB, and WJ were responsible for the acquisition of the data; JBL,

WB, AC, and FD were responsible for the analysis and interpretation of the data; JBL, AC, and FD were responsible for the drafting of the manuscript; JBL, AC, and FD were responsible for the interpretation of the data and critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was funded solely by institutional and departmental sources.

Availability of data and materials

Data are available on reasonable request to the first and last authors and after approval by all authors of the manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Appropriate review boards approved the investigation (CNIL approval 912309; CCTIRS approval 12336).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

AC received fees for lectures from C.R. Bard (Murray Hill, NJ, USA). The other authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Service de Médecine Intensive Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire, 30 Boulevard Jean Monnet, 44093 Nantes Cedex 9, France. ²Université de Paris, INSERM, Paris Cardiovascular Research Centre, Paris, France. ³Paris Sudden Death Expertise Center, Paris, France. ⁴AfterROSC Network Group, Paris, France. ⁵Emergency Department, Cochin University Hospital, APHP, Paris, France. ⁶Medical Surgical Intensive Care Unit, Mignot Hospital, Le Chesnay, France. ⁷Medical Intensive Care Unit, European University Hospital, Paris, France. ⁸Medical Intensive Care Unit, Lariboisière University Hospital, Paris, France. ⁹SAMU de Paris, DAR Necker University Hospital-Assistance, Paris, France. ¹⁰Brigade des Sapeurs-Pompiers de Paris, Paris, France. ¹¹Medical Intensive Care Unit, Ambroise Paré University Hospital, APHP, Boulogne-Billancourt, France. ¹²Medical Intensive Care Unit, Cochin University Hospital, APHP, Paris, France.

Received: 29 August 2019 Accepted: 15 November 2019

Published online: 03 December 2019

References

- Kragholm K, Wissenberg M, Mortensen RN, Hansen SM, Malta Hansen C, Thorsteinsson K, Rajan S, Lippert F, Folke F, Gislason G, et al. Bystander efforts and 1-year outcomes in out-of-hospital cardiac arrest. *New England J Med*. 2017;376(18):1737–47.
- Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pene F, Vivien B, Varenne O, Carli P, Jouven X, 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.
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197–206.
- Nielsen N, Friberg H, Gluud C, Herlitz J, Wetterslev J. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated—a systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol*. 2011;151(3):333–41.
- Salter R, Bailey M, Bellomo R, Eastwood G, Goodwin A, Nielsen N, Pilcher D, Nichol A, Saxena M, Shehaby Y, et al. Changes in temperature management of cardiac arrest patients following publication of the target temperature management trial. *Crit Care Med*. 2018;46(11):1722–30.
- Deye N, Vincent F, Michel P, Ehrmann S, Silva D, Piagnerelli M, Kimmoun A, Hamzaoui O, Lacherade J-C, Jonghe B, et al. Changes in cardiac arrest patients' temperature management after the 2013 "TTM" trial: results from an international survey. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):1–9.
- Bray JE, Stub D, Bloom JE, Segan L, Mitra B, Smith K, Finn J, Bernard S. Changing target temperature from 33 degrees C to 36 degrees C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest: a before and after study. *Resuscitation*. 2017;113:39–43.
- Bradley SM, Liu W, McNally B, et al. Temporal trends in the use of therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e184511.
- Khera R, Humbert A, Leroux B, Nichol G, Kudenchuk P, Scales D, Baker A, Austin M, Newgard CD, Radecki R, et al. Hospital variation in the utilization and implementation of targeted temperature management in out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2018;111(11):e004829.
- Lascarrou J-B, Merdji H, Le Gouge A, Colin G, Grillet G, Girardie P, Coupez E, Dequin P-F, Cariou A, Boulain T, et al. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *N Engl J Med*. 2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1906661>.
- Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, Jost D, Dumas F, Deye N, Beganton F, Empana JP, Chazelle E, Cariou A, et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). *Intensive Care Med*. 2014;40(6):846–54.
- Maupain C, Bougouin W, Lamhaut L, Deye N, Diehl JL, Geri G, Perier MC, Beganton F, Marijon E, Jouven X, et al. The CAHP (Cardiac Arrest Hospital Prognosis) score: a tool for risk stratification after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3222–8.
- Bougouin W, Dumas F, Karam N, Maupain C, Marijon E, Lamhaut L, Jost D, Geri G, Beganton F, Varenne O, et al. Should we perform an immediate coronary angiogram in all patients after cardiac arrest?: insights from a large French registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(3):249–56.
- Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, Berg RA, Bhanji F, Biarent D, Bossaert LL, Brett SJ, Chamberlain D, de Caen AR, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation*. 2015;132(13):1286–1300.
- Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *Lancet*. 1975;305(7905):480–4.
- Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moolaert VR, Deakin CD, Bottiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015;95:202–22.
- White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30(4):377–99.
- Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(4):299–309.
- Orban JC, Cattet F, Lefrant JY, Leone M, Jaber S, Constantin JM, Allaouchiche B, Ichai C. The practice of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in France: a national survey. *PLoS One*. 2012;7(9):e45284.
- Casamento A, Minson A, Radford S, Martensson J, Ridgeon E, Young P, Bellomo R. A comparison of therapeutic hypothermia and strict therapeutic normothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016;106:83–8.
- Arvidsson L, Lindgren S, Martinell L, Lundin S, Rylander C. Target temperature 34 vs. 36 degrees C after out-of-hospital cardiac arrest - a retrospective observational study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2017;61(9):176–83.
- Testori C, Sterz F, Holzer M, Losert H, Arrich J, Herkner H, Krizanac D, Wallmuller C, Stratil P, Schober A, et al. The beneficial effect of mild therapeutic hypothermia depends on the time of complete circulatory standstill in patients with cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83(5):596–601.
- Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Kurisu S, Nakama Y, Dai K, Otani T, Ikenaga H, et al. Who benefits most from mild therapeutic hypothermia in coronary intervention era? A retrospective and propensity-matched study. *Critical Care (London, England)*. 2010;14(4):R155.
- Drennan IR, Lin S, Thorpe KE, Morrison LJ. The effect of time to defibrillation and targeted temperature management on functional survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85(11):1623–8.
- Kjaergaard J, Nielsen N, Winther-Jensen M, Wanscher M, Pellis T, Kuiper M, Hartvig Thomsen J, Wetterslev J, Cronberg T, Bro-Jeppesen J, et al. Impact

- of time to return of spontaneous circulation on neuroprotective effect of targeted temperature management at 33 or 36 degrees in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;96:310–6.
26. Group HaCAS. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346(8):549–56.
 27. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557–63.
 28. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Bøhlhávek J, Callaway C, Cariou A, Eastwood G, Erlinge D, Hovdenes J et al. Targeted hypothermia versus targeted normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2). A randomized clinical trial – rationale and design. *Am Heart J* 2019.
 29. Deye N, Cariou A, Girardie P, Pichon N, Megarbane B, Midez P, Tonnelier JM, Boulain T, Outin H, Delahaye A, et al. Endovascular versus external targeted temperature management for out-of-hospital cardiac arrest patients: a randomized controlled study. *Circulation*. 2015.
 30. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, Weeke P, Hansen CM, Christensen EF, Jans H, Hansen PA, Lang-Jensen T, Olesen JB, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Jama*. 2013;310(13):1377–84.
 31. van Diepen S, Girotra S, Abella BS, Becker LB, Bobrow BJ, Chan PS, Fahrenbruch C, Granger CB, Jollis JG, McNally B et al. Multistate 5-year initiative to improve care for out-of-hospital cardiac arrest: primary results from the HeartRescue Project. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9).
 32. Chocron R, Bougouin W, Beganton F, Juvin P, Loeb T, Adnet F, Lecarpentier E, Lamhaut L, Jost D, Marjion E, et al. Are characteristics of hospitals associated with outcome after cardiac arrest? Insights from the Great Paris registry. *Resuscitation*. 2017;118:63–9.
 33. Haywood K, Whitehead L, Nadkarni VM, Achana F, Beesems S, Böttiger BW, Brooks A, Castrén M, Ong MEH, Hazinski MF, et al. COSCA (core outcome set for cardiac arrest) in adults: an advisory statement from the international liaison committee on resuscitation. *Resuscitation*. 2018;127:147–63.
 34. Taccone FS, Horn J, Storm C, Cariou A, Sandroni C, Friberg H, Hoedemaekers CA, Oddo M. Death after awakening from post-anoxic coma: the “Best CPC” project. *Crit Care*. 2019;23(1):107.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



ORIGINAL ARTICLE

Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm

J.-B. Lascarrou, H. Merdji, A. Le Gouge, G. Colin, G. Grillet, P. Girardie, E. Coupez, P.-F. Dequin, A. Cariou, T. Boulain, N. Brule, J.-P. Frat, P. Asfar, N. Pichon, M. Landais, G. Planteveve, J.-P. Quenot, J.-C. Chakarian, M. Sirodot, S. Legriél, J. Lethuelle, D. Thevenin, A. Desachy, A. Delahaye, V. Botoc, S. Vimeux, F. Martino, B. Giraudeau, and J. Reignier, for the CRICS-TRIGGERSEP Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Moderate therapeutic hypothermia is currently recommended to improve neurologic outcomes in adults with persistent coma after resuscitated out-of-hospital cardiac arrest. However, the effectiveness of moderate therapeutic hypothermia in patients with nonshockable rhythms (asystole or pulseless electrical activity) is debated.

METHODS

We performed an open-label, randomized, controlled trial comparing moderate therapeutic hypothermia (33°C during the first 24 hours) with targeted normothermia (37°C) in patients with coma who had been admitted to the intensive care unit (ICU) after resuscitation from cardiac arrest with nonshockable rhythm. The primary outcome was survival with a favorable neurologic outcome, assessed on day 90 after randomization with the use of the Cerebral Performance Category (CPC) scale (which ranges from 1 to 5, with higher scores indicating greater disability). We defined a favorable neurologic outcome as a CPC score of 1 or 2. Outcome assessment was blinded. Mortality and safety were also assessed.

RESULTS

From January 2014 through January 2018, a total of 584 patients from 25 ICUs underwent randomization, and 581 were included in the analysis (3 patients withdrew consent). On day 90, a total of 29 of 284 patients (10.2%) in the hypothermia group were alive with a CPC score of 1 or 2, as compared with 17 of 297 (5.7%) in the normothermia group (difference, 4.5 percentage points; 95% confidence interval [CI], 0.1 to 8.9; $P=0.04$). Mortality at 90 days did not differ significantly between the hypothermia group and the normothermia group (81.3% and 83.2%, respectively; difference, -1.9 percentage points; 95% CI, -8.0 to 4.3). The incidence of prespecified adverse events did not differ significantly between groups.

CONCLUSIONS

Among patients with coma who had been resuscitated from cardiac arrest with nonshockable rhythm, moderate therapeutic hypothermia at 33°C for 24 hours led to a higher percentage of patients who survived with a favorable neurologic outcome at day 90 than was observed with targeted normothermia. (Funded by the French Ministry of Health and others; HYPERION ClinicalTrials.gov number, NCT01994772.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Lascarrou at the Service de Médecine Intensive Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire, 30 Blvd. Jean Monnet, 44093 Nantes CEDEX 1, France, or at jeanbaptiste.lascarrou@chu-nantes.fr.

*Lists of the investigators in the HYPERION trial and the members of the Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group are provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on October 2, 2019, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1906661
Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

IN ACCORDANCE WITH THE 2015 GUIDELINES of the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR),¹ targeted temperature management with a target of 32°C to 36°C (moderate therapeutic hypothermia) is currently advocated for all patients with coma after successful resuscitation from cardiac arrest. Trial results published in 2013, however, showed inconclusive effects of this treatment in the 19% of patients who had cardiac arrest with a nonshockable rhythm (asystole or pulseless electrical activity),² and the use of hypothermia subsequently decreased in this situation.³⁻⁵ Two retrospective case-series studies suggested beneficial effects of hypothermia on both neurologic outcomes and survival among these patients,^{6,7} two showed no effect,^{8,9} and two suggested harm.^{10,11} This uncertainty requires resolution, because nonshockable rhythms now predominate among patients with cardiac arrest¹² and are associated with a poor prognosis, with only 2 to 15% of patients having good neurologic outcomes,^{2,13,14} as compared with nearly 65% of patients who have cardiac arrest with a shockable rhythm.¹⁵ Finally, data on moderate therapeutic hypothermia are limited in patients with cardiac arrest due to noncardiac causes or in those with in-hospital cardiac arrest. The objective of the Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest in Nonshockable Rhythm (HYPERION) trial was to assess whether moderate therapeutic hypothermia at 33°C, as compared with targeted normothermia (37°C), would improve neurologic outcome in patients with coma who had been successfully resuscitated after cardiac arrest with nonshockable rhythm.

METHODS

TRIAL DESIGN

We conducted this investigator-initiated, open-label, blinded-outcome-assessor, pragmatic, multicenter, randomized, controlled trial in 25 intensive care units (ICUs) in France (11 in university hospitals and 14 in community hospitals). The trial rationale and design have been described previously.¹⁶ The research protocol (available with the full text of this article at NEJM.org) was approved by the appropriate ethics committees and French data-protection authorities.

The trial was supported by independent research grants from the French Ministry of Health, the nonprofit health care institution Centre Hos-

pitalier Départemental Vendée, and the Laerdal Foundation. None of the trial funders had any role in the trial design, the collection or analysis of the data, or the writing of the manuscript. The authors vouch for the completeness and accuracy of the data and for the fidelity of the trial to the protocol.

PATIENTS

Candidates for trial enrollment were 18 years of age or older and had been resuscitated from out-of-hospital or in-hospital cardiac arrest with a nonshockable rhythm due to any cause. Eligible patients had coma (score ≤ 8 on the Glasgow Coma Scale [GCS]; scores range from 3 to 15, with lower scores indicating poorer function) at ICU admission. In patients who had been sedated before ICU admission, the GCS score that had been determined by the emergency physician just before sedation was used. Exclusion criteria were a no-flow time (from collapse to initiation of cardiopulmonary resuscitation [CPR]) of more than 10 minutes; a low-flow time (from initiation of CPR to return of spontaneous circulation) of more than 60 minutes; major hemodynamic instability (continuous epinephrine or norepinephrine infusion $>1 \mu\text{g}$ per kilogram of body weight per minute); time from cardiac arrest to screening of more than 300 minutes; moribund condition; Child–Pugh class C cirrhosis of the liver (severe hepatic dysfunction); pregnancy or breast-feeding; status of being under guardianship; status of being an inmate at a correctional facility; previous inclusion in another randomized, controlled trial involving patients with cardiac arrest in which the neurologic outcome at 90 days was assessed as the primary end point; lack of health insurance; and decision by the next of kin for the patient not to participate.

According to French law, because the strategies used in both groups were considered to be components of standard care, informed consent for trial participation was not required. However, French data-protection authorities require that patients be given the opportunity to decline that their data be used. Therefore, since the patients had coma, it was required that the closest available relatives receive specific information about trial enrollment. Patients with no available relative were included in the trial, were informed as soon as they regained competence, and were asked whether they wanted to remain in the

trial; if the answer was negative, they were excluded from the analysis.

RANDOMIZATION AND BLINDING

At each center, eligible patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to either moderate therapeutic hypothermia (33°C) or targeted normothermia (37°C). Randomization was conducted with the use of a Web-based system that was accessible 24 hours per day. The randomization sequence was generated by the statistician (who was not involved in the recruitment of patients), with permuted blocks of varying sizes and with stratification according to center and cause of cardiac arrest (presumed cardiac vs. presumed noncardiac).

It was not feasible for the staff who were providing patient care to be unaware of the group assignments. However, the psychologist who assessed the trial outcomes in all patients was unaware of the group assignments.

TARGETED TEMPERATURE MANAGEMENT

The trial protocol involved the standardization of several variables including sedation, neuromuscular blockade,¹⁷ and the management of expected adverse events. Details are provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

In patients who had been assigned to the hypothermia group, hypothermia at 33°C (with a window of $\pm 0.5^\circ\text{C}$) was induced and then maintained for 24 hours. Each center followed its standard protocol (active internal cooling with a specific device, active external cooling with a specific device, or active external cooling without a specific device). Slow rewarming was then performed at a rate of 0.25 to 0.50°C per hour, to 36.5 to 37.5°C, which was maintained for 24 hours. Sedation was provided according to the standard protocol in each center, with dosage adjustment to obtain a Richmond Agitation–Sedation Scale score of –5 (on a scale from –5 [unresponsive] to +4 [combative]).¹⁸ During rewarming, sedation was tapered when the body temperature rose above 36°C.

In patients who had been assigned to the normothermia group, body temperature was maintained at 36.5 to 37.5°C for 48 hours according to the standard protocol in each ICU. Sedation was given routinely only during the first 12 hours after randomization, in accordance with 2010 ILCOR guidelines.¹⁹

ASSESSMENT OF NEUROLOGIC PROGNOSIS AND LIFE-SUPPORT WITHDRAWAL

Decisions regarding limitation of treatment followed current guidelines.^{1,19} A multimodal assessment of neurologic prognosis was performed, with the contribution of an independent consultant if needed. All patient data that were available on the day of the decision were evaluated. Details on the decision-making process and on implementation of the decision were recorded. Additional information is provided in the Supplementary Appendix.

FOLLOW-UP AND OUTCOMES

All surviving patients were followed until day 90 after randomization. The primary outcome was survival with a favorable day-90 neurologic outcome, which was assessed with the use of the Cerebral Performance Category (CPC) scale (scores range from 1 to 5, with higher scores indicating greater disability). For this trial, a favorable neurologic outcome was defined as a CPC score of 1 (good cerebral performance or minor disability) or 2 (moderate disability).²⁰ The CPC score at 90 days was assessed during a semistructured telephone interview adapted from the validated French version²¹ of the 5-item Glasgow Outcome Scale²² by a single psychologist who was unaware of the group assignments and who had been specifically trained for the trial.²³ The secondary outcomes were mortality, mechanical ventilation duration, length of stay in the ICU and hospital, infections, and hematologic adverse events.

STATISTICAL ANALYSIS

We assumed that 23% of the patients in the hypothermia group and 14% of those in the normothermia group would have a CPC score of 1 or 2 on day 90.²⁴ We calculated that the trial would need to enroll 584 patients in order for the trial to have 80% power to detect an absolute between-group difference of 9 percentage points in the percentage of patients with the primary outcome, at a two-sided significance level of 5%, and given that two interim analyses were planned.

The results of two interim analyses, performed after the inclusion of 200 and 400 patients, were provided to an independent data and safety monitoring board but not to the investigators. The Peto and Haybittle rule²⁵ was applied, with the significance level set at 0.001 for both in-

terim analyses, and the significance level associated with the final analysis was set at 0.049 to maintain an overall type I error of 5%.

Categorical variables were described with the use of numbers and percentages, and continuous variables with the use of medians and interquartile ranges. To estimate the treatment effect on the primary outcome, we estimated the between-group difference and its 95% confidence interval using a linear model with an identity link function. Missing data were handled by assuming that patients with missing data had died. To assess the consistency of the treatment effect on the primary outcome across prespecified subgroups, differences in percentages and 95% confidence intervals across subgroups were assessed by linear models with identity link functions including interaction terms. An additional analysis was performed with respect to the primary outcome and was adjusted for stratification variables (trial center and cardiac vs. noncardiac cause of arrest) with the use of a linear model with an identity link function.

Secondary outcomes that were expressed as proportions with their 95% confidence intervals were compared between groups. Secondary outcomes that were reported as cumulative incidences were analyzed with the use of the competing-risks approach, with death, ICU discharge, and hospital discharge as the competing risks. Confidence intervals for the secondary efficacy end points were not adjusted for multiplicity, and therefore inferences drawn from these intervals may not be reproducible. We used SAS software, version 9.4 (SAS Institute), and R software, version 3.3.1, for the statistical analyses.

RESULTS

PATIENTS

Of 2723 patients who had been assessed for eligibility between January 26, 2014, and January 12, 2018, a total of 584 underwent randomization, including 3 patients in the hypothermia group who subsequently withdrew consent; therefore, 581 patients (284 patients in the hypothermia group and 297 in the normothermia group) were included in the analysis (Fig. 1, and Table S1 in the Supplementary Appendix). The characteristics of the patients at baseline were evenly balanced between the groups (Table 1 and Table S2). Cardiac arrest occurred in the hospital in

27.4% of the patients and out of the hospital in 72.6%. The cause of cardiac arrest was noncardiac in two thirds of the patients; circulatory shock was present in 58% of the patients.

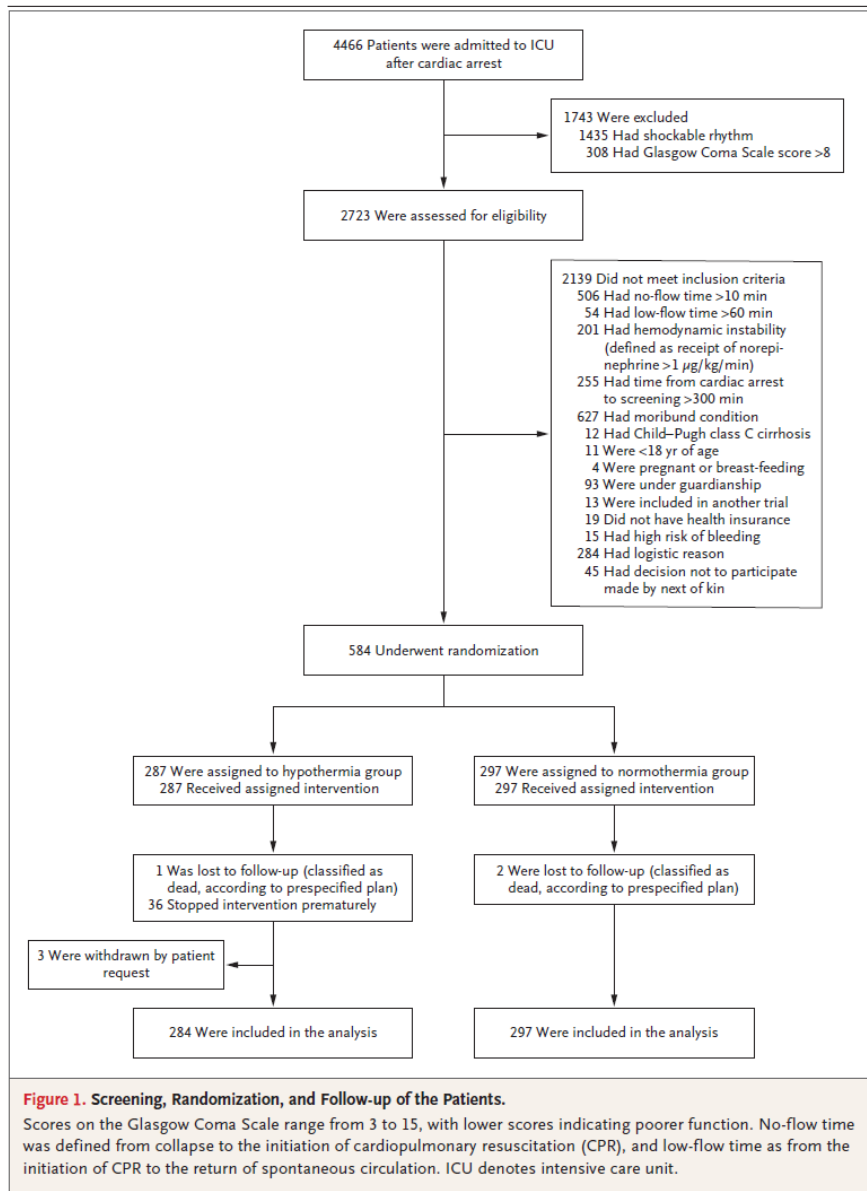
TEMPERATURE MANAGEMENT

In the hypothermia group, cooling began a median of 16 minutes (interquartile range, 0 to 53) after randomization and was stopped prematurely in 36 of 284 patients (12.7%); reasons are given in Table S3. Cooling was achieved with the use of an intravascular cooling catheter in 43 patients (15.1%) in the hypothermia group and in 44 of 297 patients (14.8%) in the normothermia group; with the use of a dedicated closed-loop surface device in 136 (47.9%) and 101 (34.0%), respectively; and with the use of a basic external cooling device with no closed loop in 105 (37.0%) and 151 (50.8%) (data were missing for 1 patient [0.3%] in the normothermia group) (Table S4). Figure 2 shows the temperature changes over time; the mean (\pm SD) temperature between 12 and 24 hours after randomization was $33.5\pm 1.1^{\circ}\text{C}$ in the hypothermia group and $37.0\pm 0.7^{\circ}\text{C}$ in the normothermia group. Figures S1 and S2 show the lowest and highest temperatures recorded daily after day 3.

FOLLOW-UP AND OUTCOMES

On day 90, of the 284 patients who had been assigned to the hypothermia group and were included in the analysis, 29 had a CPC score of 1 or 2, as compared with 17 of the 297 patients who had been assigned to the normothermia group (10.2% vs. 5.7%; difference, 4.5 percentage points; 95% confidence interval [CI], 0.1 to 8.9; $P=0.04$) (Table 2 and Fig. 3). The effect of the intervention was consistent across prespecified subgroups (Fig. S3). Similar results were obtained in the analysis that was adjusted for stratification variables (between-group difference, 4.9 percentage points; 95% CI, 0.5 to 9.3; $P=0.03$).

The number of patients who died within 90 days was 231 in the hypothermia group and 247 in the normothermia group (81.3% vs. 83.2%; difference, -1.9 percentage points; 95% CI, -8.0 to 4.4). Neither the duration of mechanical ventilation nor the length of stay in the ICU differed substantially between the two groups among patients who survived or among those who died (Table 2). Additional details on neurologic out-



comes and sources of follow-up information are provided in Table 2, Figure 3, and Table S5. There were no significant differences between the groups in the proportion of patients who had any of the prespecified serious adverse events (Table S6). Figure S4 shows the changes between day 0 and day 7 in the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (scores range

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients in the Groups Treated with Moderate Therapeutic Hypothermia (33°C) or Targeted Normothermia (37°C).*

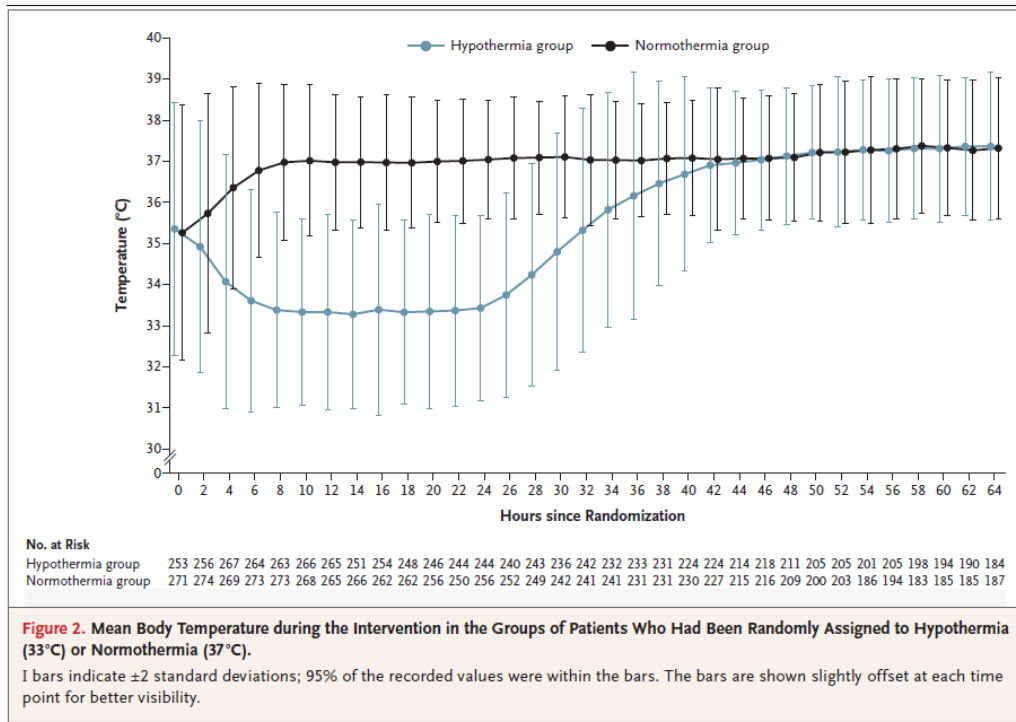
| Characteristic | Hypothermia (N=284) | Normothermia (N=297) |
|---|------------------------|-------------------------|
| Age — yr | | |
| Median | 67.1 | 67.2 |
| Interquartile range | 56.9–76.3 | 57.8–76.1 |
| Male sex — no. (%) | 185 (65.1) | 188 (63.3) |
| Charlson comorbidity index† | | |
| Median | 4.0 | 4.0 |
| Interquartile range | 2.0–6.0 | 2.0–6.0 |
| Chronic heart disease — no. (%) | 162 (57.0) | 180 (60.6) |
| Chronic pulmonary disease — no. (%) | 97 (34.2) | 107 (36.0) |
| Location at cardiac arrest — no. (%) | | |
| Place of residence | 138 (48.6) | 157 (52.9) |
| Public place | 73 (25.7) | 54 (18.2) |
| Hospital | 73 (25.7) | 86 (29.0) |
| Bystander-witnessed cardiac arrest — no. (%) | 274 (96.5) | 273 (91.9) |
| Bystander-performed CPR — no. (%) | 200 (70.4) | 207 (69.7) |
| First monitored rhythm — no. (%) | | |
| Asystole | 221 (77.8) | 241 (81.1) |
| Pulseless electrical activity | 33 (11.6) | 36 (12.1) |
| Unknown, not shocked | 30 (10.6) | 20 (6.7) |
| Cause of cardiac arrest — no. (%) | | |
| Asphyxia | 158 (55.6) | 162 (54.5) |
| Cardiac cause | 79 (27.8) | 79 (26.6) |
| Anaphylaxis | 4 (1.4) | 5 (1.7) |
| Neurologic cause | 7 (2.5) | 6 (2.0) |
| Pulmonary embolism | 10 (3.5) | 12 (4.0) |
| Other medical cause | 20 (7.0) | 22 (7.4) |
| Trauma | 1 (0.4) | 2 (0.7) |
| Drug poisoning | 1 (0.4) | 7 (2.4) |
| Drowning | 4 (1.4) | 2 (0.7) |
| Glasgow Coma Scale score at enrollment‡ | | |
| Median | 3.0 | 3.0 |
| Interquartile range | 3.0–3.0 | 3.0–3.0 |
| Circulatory shock — no. (%)§ | 159 (56.0) | 180 (60.6) |
| Duration from cardiac arrest to randomization — min | | |
| Median | 232.5 | 219.0 |
| Interquartile range | 178.0–276.5 | 170.0–266.0 |
| Body temperature at inclusion — °C | | |
| Median | 35.5 | 35.4 |
| Interquartile range | 34.6–36.4 | 34.4–36.5 |

* The characteristics of the patients at baseline were evenly balanced between the groups. Percentages may not total 100 because of rounding. CPR denotes cardiopulmonary resuscitation.

† In the Charlson comorbidity index, each comorbidity category is weighted from 1 to 6, on the basis of adjusted risk of death or resource use, and the sum of the weights produces the score for the patient. A score of 0 indicates an absence of known coexisting conditions, and higher scores indicate higher risks of death and greater resource use.

‡ Scores on the Glasgow Coma Scale range from 3 to 15, with lower scores indicating poorer function.

§ Circulatory shock was defined as a systolic blood pressure of less than 90 mm Hg for at least 30 minutes or impaired end-organ perfusion (cool extremities, mottling, or urine output <30 ml per hour).



from 0 to 20, with higher scores indicating more severe organ dysfunction).

CAUSES OF DEATH

Of the 581 patients, 478 (82.3%) died during follow-up. Table S7 reports the causes of death. The most common cause of death was withdrawal of life support, which occurred in 143 of 231 patients (61.9%) in the hypothermia group and in 161 of 247 patients (65.2%) in the normothermia group. Figure S5 and Table S8 provide details about the methods used to assess neurologic prognosis, and Figure S6 shows the time from randomization to withdrawal of life support.

DISCUSSION

In this open-label, multicenter, randomized, controlled trial with blinded outcome assessment, the targeting of a temperature of 33°C in patients who had cardiac arrest with nonshockable rhythm significantly improved survival with a favorable day-90 neurologic outcome as assessed

with the use of the CPC scale, as compared with targeted normothermia. Overall mortality at 90 days did not differ significantly between the two groups. We detected no significant harmful effects of hypothermia at 33°C as compared with targeted normothermia.

Cardiac arrest with nonshockable rhythm usually occurs outside the hospital, is often due to noncardiac causes, and is associated with a poorer neurologic prognosis than cardiac arrest with shockable rhythm. In two pioneer trials comparing hypothermia with normothermia in patients with cardiac arrest with shockable rhythm, neurologic outcomes were good in 26% and 39% of patients who were treated with normothermia.^{26,27} In a post hoc analysis² of the TTM (Target Temperature Management 33°C versus 36°C after Out-of-Hospital Cardiac Arrest) trial by Nielsen et al.,²⁸ hypothermia did not improve survival or neurologic outcomes in the group with nonshockable rhythms. Improvements in outcomes after cardiac arrest with shockable rhythm²⁰ may make cardiac arrest with nonshock-

Table 2. Neurologic Outcomes and Hospitalization Characteristics.*

| Outcome | Hypothermia (N=284) | Normothermia (N=297) | Difference or Hazard Ratio (95% CI) |
|--|---------------------|----------------------|-------------------------------------|
| CPC score of 1 or 2 on day 90 — no. (%) | 29 (10.2) | 17 (5.7) | 4.5 (0.1 to 8.9)† |
| CPC score distribution on day 90 — no. (%) | | | |
| CPC score of 1 | 16 (5.6) | 11 (3.7) | |
| CPC score of 2 | 13 (4.6) | 6 (2.0) | |
| CPC score of 3 | 22 (7.7) | 31 (10.4) | |
| CPC score of 4 | 1 (0.4) | 0 | |
| CPC score of 5 | 231 (81.3) | 247 (83.2) | |
| Loss to follow-up | 1 (0.4) | 2 (0.7) | |
| Death by day 90 — no. (%) | 231 (81.3) | 247 (83.2) | -1.9 (-8.0 to 4.4)† |
| Death in the ICU — no. (%) | 222 (78.2) | 236 (79.5) | 0.93 (0.78 to 1.10)‡ |
| Duration of mechanical ventilation — days | | | |
| Median | 4.5 | 4.0 | |
| Interquartile range | 2.0 to 7.0 | 2.0 to 7.0 | |
| Length of stay in ICU — days | | | |
| Median | 4.0 | 4.0 | |
| Interquartile range | 2.0 to 7.0 | 2.0 to 6.0 | |
| Survival to ICU discharge — no. (%) | 62 (21.8) | 61 (20.5) | 1.07 (0.75 to 1.52)‡ |
| Duration of mechanical ventilation — days | | | |
| Median | 11.0 | 10.0 | |
| Interquartile range | 6.0 to 24.0 | 4.0 to 27.0 | |
| Length of stay in ICU — days | | | |
| Median | 6.0 | 6.0 | |
| Interquartile range | 4.0 to 18.0 | 2.0 to 21.0 | |
| Survival to hospital discharge — no. (%) | 56 (19.7) | 50 (16.8) | 1.19 (0.81 to 1.74)‡ |

* The primary outcome was survival with a favorable neurologic outcome, assessed on day 90 after randomization with the use of the Cerebral Performance Category (CPC) scale. CPC scores range from 1 to 5, with higher scores indicating greater disability; a CPC score of 5 indicates death. For this trial, a favorable neurologic outcome was defined as a CPC score of 1 (good cerebral performance or minor disability) or 2 (moderate disability).²⁰ Confidence intervals for secondary efficacy end points were not adjusted for multiplicity, and therefore inferences drawn from these intervals may not be reproducible. ICU denotes intensive care unit.

† Differences between percentages in the analyses of CPC score of 1 or 2 on day 90 and death by day 90 are shown in percentage points.

‡ The hazard ratios were estimated with the use of competing-risk models. Hazard ratios in the analyses of survival to ICU or hospital discharge indicate the likelihood of survival to that time point rather than likelihood of death.

able rhythm the situation that is most likely to benefit from hypothermia.

In our trial, the cardiac arrest occurred outside the hospital in approximately three quarters of the patients, and the presumed cause of cardiac arrest was noncardiac in two thirds of the patients. In a retrospective registry study involving patients with out-of-hospital cardiac arrest, hypothermia was associated with neurologic outcomes at hospital discharge that were poorer than those associated with no specific tempera-

ture-management strategy.¹¹ Another registry study involving patients with in-hospital cardiac arrest in any rhythm showed poorer neurologic outcomes and survival with hypothermia than with no specific temperature-management strategy.¹⁰ However, no details were supplied about the hypothermia methods, temperatures achieved, or temperature management in patients who did not receive hypothermia. In addition, although propensity-score matching was used, the differences between the two groups suggest missed

confounders, such as bystander resuscitation and no-flow duration. Cardiac arrest is a highly heterogeneous entity, and many factors may affect the efficacy of hypothermia. In a retrospective cohort study, the efficacy of hypothermia increased with no-flow duration,³⁰ although this result was not replicated in a post hoc analysis of the TTM trial.³¹

Moderate therapeutic hypothermia has been shown to improve neurologic outcomes in patients with severe ischemia-reperfusion brain injury.^{32,33} We consequently included patients with worse cardiopulmonary-resuscitation characteristics, such as long no-flow and low-flow times and high epinephrine doses, as well as a larger proportion of patients with circulatory shock (58% in our trial vs. 15% in the TTM trial²⁶). No-flow and low-flow times are very difficult to determine accurately.³⁴ It is possible that a global predictor such as the Cardiac Arrest Hospital Prognosis score³⁵ may prove useful in the future for constituting uniform patient groups.

Moderate therapeutic hypothermia improved the neurologic prognosis but not survival at 90 days, whereas the opposite has been reported for epinephrine.³⁶ The number needed to treat for one additional patient to survive with a CPC score of 1 or 2 is 22 with hypothermia, as compared with a number needed to treat to prevent one death of 15 with bystander CPR³⁷ and 112 with epinephrine.³⁶

Our trial has several limitations. First, the primary outcome was assessed during a telephone interview rather than a face-to-face interview. Second, a substantial proportion of patients had body temperatures above 38°C, notably after the period of targeted temperature management. We chose 37°C as the target in the control group to avoid hyperthermia during the period of targeted temperature management.³⁸ Third, we used targeted temperature management for 56 to 64 hours in the hypothermia group and for 48 hours in the normothermia group to avoid rebound hyperthermia.³⁹ Data to indicate that prolonging targeted temperature management beyond 48 hours may help to prevent or treat neurologic injuries are limited.^{15,28} Fourth, patients with missing data were assumed to have died. However, only three patients (one in the hypothermia group and two in the normothermia group) had missing data. Last, the fragility index value of 1 for our trial indicates that an outcome change in a single patient

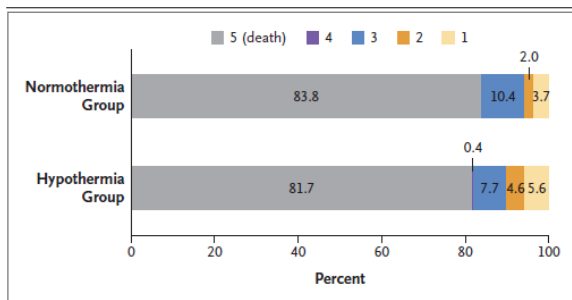


Figure 3. Distribution of Cerebral Performance Category Scores on Day 90 after Randomization.

Cerebral Performance Category (CPC) scores range from 1 to 5, with higher scores indicating greater disability. Patients who were lost to follow-up (one in the hyperthermia group and two in the normothermia group) were assigned a score of 5, indicating death. For this trial, a favorable neurologic outcome was defined as a CPC score of 1 (good cerebral performance or minor disability) or 2 (moderate disability).²⁰ Percentages may not total 100 because of rounding.

would make the difference in the primary outcome nonsignificant. However, all three patients who withdrew consent were in the hypothermia group. The point estimate for the absolute between-group difference in the frequency of a good outcome of 4.5 percentage points (95% CI, 0.1 to 8.9) in favor of hypothermia as compared with the 5.7% frequency with normothermia is of clinical importance (which is different from statistical significance).⁴⁰

In conclusion, among patients with coma who had been resuscitated from in-hospital or out-of-hospital cardiac arrest with nonshockable rhythm due to cardiac or noncardiac causes, the use of moderate therapeutic hypothermia at 33°C led to a higher percentage of patients who survived with a favorable neurologic outcome at day 90 than was observed with targeted normothermia.

A data sharing statement provided by the authors is available with the full text of this article at NEJM.org.

Supported by independent research grants from the French Ministry of Health, the nonprofit health care institution Centre Hospitalier Départemental Vendée, and the Laerdal Foundation.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

We thank the health care staff and research nurses at the trial sites; Dr. A. Wolfe for assistance in preparing and reviewing an earlier version of the manuscript; Dr. S. Martin for reviewing an earlier version of the manuscript; Ms. S. Erit for managing the database; Mr. B. Largeau and Ms. J. Leger for assistance in statistical analysis; Ms. I. Gralepois for performing the day-90 neurologic evaluations; and Drs. P.F. Laterre (Brussels) and E. Maury and B. Megarbane (both in Paris) for participating on the independent data and safety monitoring committee.

APPENDIX

The authors' full names and academic degrees are as follows: Jean-Baptiste Lascarrou, M.D., Hamid Merdji, M.D., Ph.D., Amélie Le Gouge, M.Sc., Gwenhael Colin, M.D., Guillaume Grillet, M.D., Patrick Girardie, M.D., Elisabeth Coupez, M.D., Pierre-François Dequin, M.D., Ph.D., Alain Cariou, M.D., Ph.D., Thierry Boulain, M.D., Noelle Erule, M.D., Jean-Pierre Frat, M.D., Ph.D., Pierre Asfar, M.D., Ph.D., Nicolas Pichon, M.D., Mickael Landais, M.D., Gaëtan Plantefève, M.D., Jean-Pierre Quenot, M.D., Ph.D., Jean-Charles Chakarian, M.D., Michel Sirodot, M.D., Stéphane Legriel, M.D., Julien Letheulle, M.D., Didier Thevenin, M.D., Arnaud Desachy, M.D., Arnaud Delahaye, M.D., Vlad Botoc, M.D., Sylvie Vimeux, M.D., Frederic Martino, M.D., Bruno Giraudeau, Ph.D., and Jean Reignier, M.D., Ph.D.

The authors' affiliations are as follows: Médecine Intensive Réanimation, University Hospital Center, Nantes (J.-B.L., N.B., J.R.), the Paris Cardiovascular Research Center, INSERM Unité 970 (J.-B.L., A.C.), the Medical Intensive Care Unit, Cochin University Hospital Center (A.C.), and the AfterROSC Network (J.-B.L., A.C., N.P., S.L.), Paris, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine (H.M.), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, Service de Médecine Intensive Réanimation (H.M.), and Unité Mixte de Recherche (UMR) 1260, Regenerative Nano Medecine, INSERM, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Université de Strasbourg (H.M.), Strasbourg, INSERM Centres d'Investigation Clinique (CIC) 1415, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours (A.L.G., B.G.), the Medical Intensive Care Unit, University Hospital Center (P.-F.D.), INSERM UMR 1100-Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires, Tours University (P.-F.D.), and Université de Tours (B.G.), Tours, the Medical-Surgical Intensive Care Unit, District Hospital Center, La Roche-sur-Yon (G.C.), the Medical Intensive Care Unit, South Brittany General Hospital Center, Lorient (G.G.), Médecine Intensive Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Lille, and Université de Lille, Faculté de Médecine, Lille (P.G.), the Medical Intensive Care Unit, University Hospital Center, Clermont-Ferrand (E.C.), the Medical Intensive Care Unit, Regional Hospital Center, Orleans (T.B.), the Medical Intensive Care Unit, University Hospital Center, INSERM CIC 1402, Equipe ALIVE, and Université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers, Poitiers (J.-P.F.), the Medical Intensive Care Unit, University Hospital Center, Angers (P.A.), Service de Réanimation Polyvalente, University Hospital Center, and CIC 1435, University Hospital Center, Limoges (N.P.), the Medical-Surgical Intensive Care Unit, General Hospital Center, Le Mans (M.L.), the Medical-Surgical Intensive Care Unit, General Hospital Center, Argenteuil (G.P.), the Medical Intensive Care Unit, University Hospital Center, Dijon (J.-P.Q.), the Medical-Surgical Intensive Care Unit, General Hospital Center, Roanne (J.-C.C.), the Medical-Surgical Intensive Care Unit, General Hospital Center, Annecy (M.S.), the Medical-Surgical Intensive Care Unit, Versailles Hospital, Versailles (S.L.), the Medical-Surgical Intensive Care Unit, General Hospital Center, Saint Brieuc (J.L.), the Medical-Surgical Intensive Care Unit, General Hospital Center, Lens (D.T.), the Medical-Surgical Intensive Care Unit, General Hospital Center, Angouleme (A. Desachy), the Medical-Surgical Intensive Care Unit, General Hospital Center, Rodez (A. Delahaye), the Medical-Surgical Intensive Care Unit, General Hospital Center, Saint Malo (V.B.), the Medical-Surgical Intensive Care Unit, General Hospital Center, Montauban (S.V.), and the Medical Intensive Care Unit, University Hospital Center, Point-a-Pitre (F.M.) — all in France.

REFERENCES

- Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines for post-resuscitation care 2015: section 5 of the European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:202-22.
- Frydland M, Kjaergaard J, Erlinge D, et al. Target temperature management of 33°C and 36°C in patients with out-of-hospital cardiac arrest with initial nonshockable rhythm — a TTM sub-study. *Resuscitation* 2015;89:142-8.
- Bradley SM, Liu W, McNally B, et al. Temporal trends in the use of therapeutic hypothermia for out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA Netw Open* 2018;1(7):e184511.
- Proceedings of Réanimation 2019, the French Intensive Care Society International Congress. *Ann Intensive Care* 2019;9: Suppl 1:1-153.
- Khera R, Humbert A, Leroux E, et al. Hospital variation in the utilization and implementation of targeted temperature management in out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11(11):e004829.
- Testori C, Sterz F, Behringer W, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2011;82:1162-7.
- Perman SM, Grossestreuer AV, Wiebe DJ, Carr BG, Abella BS, Gaieski DF. The utility of therapeutic hypothermia for post-cardiac arrest syndrome patients with an initial nonshockable rhythm. *Circulation* 2015;132:2146-51.
- Vaahersalo J, Hiltunen P, Ttinen M, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med* 2013;39:826-37.
- Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients? Insights from a large registry. *Circulation* 2011;123:877-86.
- Chan PS, Berg RA, Tang Y, Curtis LH, Spertus JA. Association between therapeutic hypothermia and survival after in-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2016;316:1375-82.
- Mader TJ, Nathanson EH, Soares WE III, Coute RA, McNally BF. Comparative effectiveness of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: insight from a large data registry. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2014;4:21-31.
- Myat A, Song K-J, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *Lancet* 2018;391:970-9.
- Eougouin W, Lamhaut L, Marijon E, et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). *Intensive Care Med* 2014;40:846-54.
- Argaud L, Cour M, Dubien PY, et al. Effect of cyclosporine in nonshockable out-of-hospital cardiac arrest: the CYRUS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:557-65.
- Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, et al. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:341-50.
- Lascarrou JB, Meziani F, Le Gouge A, et al. Therapeutic hypothermia after nonshockable cardiac arrest: the HYPERION multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, superiority trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015;23:26.
- Lascarrou JB, Le Gouge A, Dimet J, et al. Neuromuscular blockade during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: observational study of neurological and infectious outcomes. *Resuscitation* 2014;85:1257-62.
- Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-91.
- Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010;122:Suppl 3:S768-S786.

20. Becker LB, Aufderheide TP, Geocadin RG, et al. Primary outcomes for resuscitation science studies: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124:2158-77.
21. Fayol P, Carrière H, Habonimana D, Preux PM, Dumond JJ. French version of structured interviews for the Glasgow Outcome Scale: guidelines and first studies of validation. *Ann Readapt Med Phys* 2004;47:142-56. (In French.)
22. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-4.
23. Robert R, Le Gouge A, Kentish-Barnes N, et al. Terminal weaning or immediate extubation for withdrawing mechanical ventilation in critically ill patients (the ARREVE observational study). *Intensive Care Med* 2017;43:1793-807.
24. Lascarrou J, Lacherade J, Martin-Lefèvre L, et al. Intérêt de l'hypothermie thérapeutique dans l'arrêt cardiaque non choquable. *Reanimation* 2012;21:S193-S194.
25. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976;34:585-612.
26. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
27. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
28. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.
29. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F, et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2013;310:1377-84.
30. Testori C, Sterz F, Holzer M, et al. The beneficial effect of mild therapeutic hypothermia depends on the time of complete circulatory standstill in patients with cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83:596-601.
31. Dankiewicz J, Friberg H, Eöhlhávek J, et al. Time to start of cardiopulmonary resuscitation and the effect of target temperature management at 33°C and 36°C. *Resuscitation* 2016;99:44-9.
32. Mongardon N, Dumas F, Ricome S, et al. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care* 2011;1:45.
33. Hassager C, Nagao K, Hildick-Smith D. Out-of-hospital cardiac arrest: in-hospital intervention strategies. *Lancet* 2018;391:989-98.
34. Isaacs E, Callahan ML. Ability of laypersons to estimate short time intervals in cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 2000;35:147-54.
35. Maupain C, Bougouin W, Lamhaut L, et al. The CAHP (Cardiac Arrest Hospital Prognosis) score: a tool for risk stratification after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J* 2016;37:3222-8.
36. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2018;379:711-21.
37. Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J, et al. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2015;372:2307-15.
38. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hypothermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001;161:2007-12.
39. Makker P, Kanei Y, Misra D. Clinical effect of rebound hyperthermia after cooling postcardiac arrest: a meta-analysis. *The Hypothermia Temp Manag* 2017;7:206-9.
40. Harrington D, D'Agostino RB Sr, Gattsonis C, et al. New guidelines for statistical reporting in the *Journal*. *N Engl J Med* 2019;381:285-6.

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

Annexe: Résultats des tests psychométriques à J90 dans HYPERION

| | Groupe 33°C (n₁=284) | Groupe 37°C (n₂=297) | P |
|--|--|--|----------|
| Barthel | 51 | 48 | 0.22 |
| | 77.1 ± 35.4 | 76.1 ± 31.9 | |
| | 100.0 [50.0 ; 100.0] | 90.0 [60.0 ; 100.0] | |
| IES | 33 | 35 | 0.95 |
| | 8.4 ± 7.5 | 8.5 ± 8.1 | |
| | 7.0 [2.0 ; 12.0] | 6.0 [3.0 ; 12.0] | |
| MMS | 33 | 35 | 0.77 |
| | 17.4 ± 3.0 | 17.1 ± 2.8 | |
| | 17.0 [15.0 ; 20.0] | 17.0 [15.0 ; 19.0] | |
| ADL | 51 | 48 | 0.94 |
| | 4.5 ± 2.1 | 4.7 ± 2.0 | |
| | 6.0 [3.5 ; 6.0] | 5.8 [3.5 ; 6.0] | |
| SF36 | | | |
| Physical function | 34 | 38 | 0.02 |
| | 65.7 ± 30.1 | 44.0 ± 35.9 | |
| | 75.0 [60.0 ; 90.0] | 35.0 [10.0 ; 81.0] | |
| Role limitations due to physical health | 34 | 38 | 0.12 |
| | 35.3 ± 37.0 | 23.7 ± 35.8 | |
| | 25.0 [0.0 ; 75.0] | 0.0 [0.0 ; 50.0] | |
| Role limitations due to emotional problems | 34 | 38 | 0.67 |
| | 54.9 ± 47.1 | 49.1 ± 48.2 | |
| | 67.0 [0.0 ; 100.0] | 33.0 [0.0 ; 100.0] | |
| Energy/ fatigue | 31 | 36 | 0.30 |
| | 48.4 ± 24.7 | 42.4 ± 23.3 | |
| | 50.0 [25.0 ; 70.0] | 42.5 [20.0 ; 55.0] | |
| Emotional well being | 34 | 37 | 0.21 |
| | 67.2 ± 20.7 | 61.5 ± 20.9 | |
| | 70.0 [60.0 ; 80.0] | 64.0 [44.0 ; 76.0] | |
| Social functioning | 34 | 36 | 0.03 |

| | | | |
|--------------------------|---------------------|---------------------|------|
| | 59.4 ± 26.7 | 44.6 ± 27.8 | |
| | 56.5 [38.0 ; 75.0] | 44.0 [25.0 ; 63.0] | |
| Pain | 34 | 38 | 0.37 |
| | 72.2 ± 30.8 | 65.1 ± 32.6 | |
| | 79.0 [41.0 ; 100.0] | 66.5 [41.0 ; 100.0] | |
| General Health | 34 | 36 | 0.03 |
| | 62.6 ± 22.9 | 51.0 ± 22.6 | |
| | 62.0 [52.0 ; 82.0] | 51.0 [35.0 ; 63.5] | |
| Physical component score | 31 | 36 | 0.02 |
| | 42.9 ± 11.0 | 37.4 ± 11.0 | |
| | 46.0 [34.0 ; 51.0] | 38.0 [29.0 ; 43.0] | |
| Mental component score | 31 | 36 | 0.69 |
| | 43.3 ± 11.6 | 42.2 ± 12.4 | |
| | 42.0 [33.0 ; 54.0] | 45.0 [31.0 ; 52.5] | |

Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital
Cardiac Arrest in patient with nonshockable rhythm

Rationale:

The prognostication of hypoxic-ischaemic brain injury after resuscitation from cardiac arrest is based on a multimodal approach including biomarker. The most used biological marker is the neuron-specific enolase (NSE). Currently, no multicenter randomized blinded biomarker study is interested in NSE after OHCA in patient with a nonshockable rhythm due to any cause. Our goal is to evaluate NSE as a predictor of death and cerebral injury in this population.

Patients and Methods:

All patients included in this study were part of the HYPERION trial. The HYPERION trial was an blinded-outcome-assessor, multicenter, randomized clinical trial conducted in France between January 2014 and January 2018 with the objective of the randomized multicenter HYPERION trial was to assess whether, compared to targeted normothermia (37 °C). The NSE analyse was performed in 12 intensive care units (ICUs). Serum blo

od sample were taken from the patients at 24, 48, 72h after return on spontaneous circulation. All sample were pretreated at the different sited, aliquoted and frozen to -80°C before shipment to the biology laboratory of La Roche sur Yon, where the NSE analyses were performed using a COBAS e601 line with an Electro-Chemi-Luminescent- Immuno-Assay).

Results:

NSE analyses was performed for a total of 106 patients and 237 analyzable blood samples. Median NSE values were 22.6 ng/ml versus 33.6 ng/ml, 18.1 ng/ml versus 76.8 ng/ml, and 9 ng/ml versus 80.5 ng/ml for good versus poor outcome at 24, 48, and 72 h, respectively ($P < 0.04$; $P < 0.0029$; $P < 0.001$).

At 48h and 72h, NSE predicted neurological outcome with areas under the receiver-operating curve of 0.79 and 0.9, respectively. The cut-off values at 72 h after ROSC provided the best capacity to predict outcome in OHCA in a nonshockable rhythm due to any cause. Management at 33C or 37C does not significantly affect NSE levels ($P = 0.58$).

Conclusion:

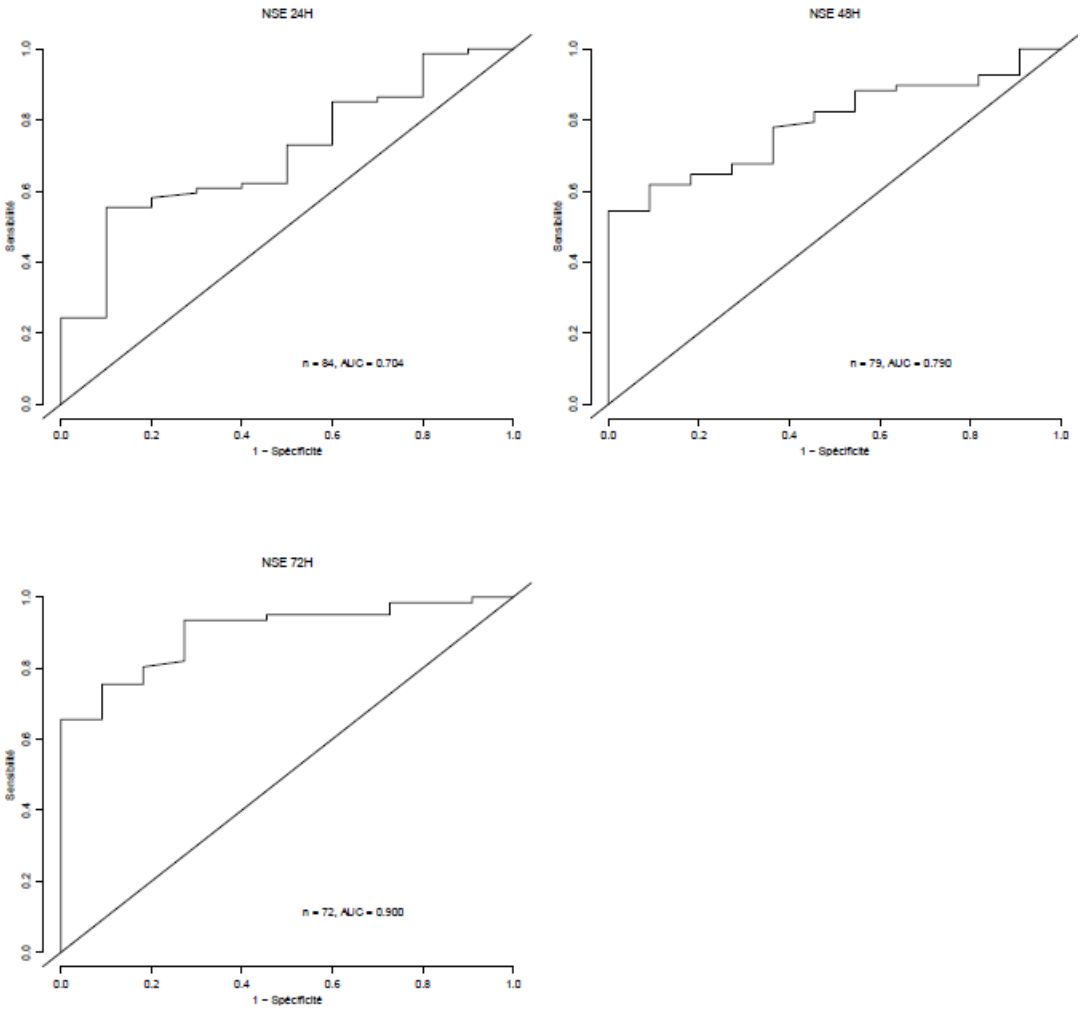
We confirm in a large randomized multicentre trial on OHCA in a nonshockable rhythm due to any cause, that NSE values at 72h are a good predictors of poor outcome: as example a value of 34.9ng/ml is associated with a poor outcome with a Specificity of 100%.

Figure 1: NSE values and NSE cutoff values at 24, 48, 72h after ROSC for outcome prediction according to CPC at 6 months.

| NSE | Good neurological outcome | Bad neurological outcome | p | ROC | Bad outcome probability | NSE cutoff | Sensitivity [CI à 95%] | Specificity [CI à 95%] |
|------------|----------------------------------|---------------------------------|----------|------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 24h | 10 | 74 | 0.04 | 0.704 | Maximized Youden index ^a | 30.6 | 55.4% [43.4% ; 67.0%] | 90.0% [55.5% ; 99.7%] |
| | 27.8 ± 27.7 | 84.9 ± 131.0 | | | At least specificity ≥95% | 104 | 24.3% [15.1% ; 35.7%] | 100% [74.1% ; 100%] |
| | 22.6 [14.6 ; 27.3] | 33.6 [20.5 ; 90.0] | | | | | | |
| 48h | 11 | 68 | 0.0029 | 0.790 | Maximized Youden index | 52.8 | 54.4% [41.9% ; 66.5%] | 100.0% [76.2% ; 100.0%] |
| | 20.9 ± 12.7 | 150.7 ± 189.8 | | | At least Specificity ≥95% | 52.8 | 54.4% [41.9% ; 66.5%] | 100.0% [76.2% ; 100.0%] |
| | 18.1 [11.7 ; 29.7] | 76.8 [21.5 ; 206.6] | | | | | | |
| 72h | 11 | 61 | <0.0001 | 0.900 | Maximized Youden index | 22.9 | 75.4% [62.7% ; 85.5%] | 90.9% [58.7% ; 99.8%] |
| | 12.4 ± 8.9 | 174.6 ± 210.2 | | | At least specificity ≥95% | 34.9 | 65.6% [52.3% ; 77.3%] | 100% [76.2% ; 100%] |
| | 9 [6.1 ; 18.6] | 80.5 [22.9 ; 236.1] | | | | | | |

NSE : neuron-specific Enolase ; ROC : receiver operating curve; CI : Confidence interval index ;
^a: NSE Youden indicates an NSE cutoff that compromises sensitivity and specificity (maximized Youden index).

Figure 2: ROC Curve



Association between targeted temperature management and neurological prognosis
according to brain damage at intensive care unit admission:
insights from two large datasets from France and north-America

Jean Baptiste Lascarrou, Florence Dumas, Wulfran Bougouin, Stephane Legriel, Nadia Aissaoui, Nicolas Deye, Frankie Beganton, Lionel Lamhaut, Daniel Jost, Antoine Vieillard-Baron, Eloi Marijon, Xavier Jouven, Alain Cariou on behalf of the SDEC investigators (complete list in appendix).

Affiliations

- ¹ Medical Intensive Care Unit, University Hospital Center, Nantes, France
- ² Paris Cardiovascular Research Center, INSERM U970, Paris, France
- ³ Paris Sudden Death Expertise Center, Paris, France
- ⁴ AfterROSC Network group, France
- ⁵ Emergency Department, Cochin University Hospital, APHP, Paris, France
- ⁶ Medical Surgical Intensive Care Unit, Mignot Hospital, Le Chesnay, France
- ⁷ Medical Intensive Care Unit, European University Hospital, Paris, France
- ⁸ Medical Intensive Care Unit, Lariboisière University Hospital, Paris, France
- ⁹ SAMU de Paris - DAR Necker University Hospital-Assistance, Paris, France
- ¹⁰ Brigade des Sapeurs-Pompiers de Paris, Paris, France
- ¹¹ Medical Intensive Care Unit, Cochin University Hospital, APHP, Paris, France

The complete list of Sudden Death Expertise Center investigators is available as an appendix.

WORDCOUNT

Abstract:

Article:

ABSTRACT

Purpose:

International guidelines recommend targeted temperature management (TTM) between 32° and 36°C for out-of-hospital cardiac arrest (CA) patients. Previous studies are inconclusive on how target best candidates for TTM. We aimed to study association between TTM and long-term neurological prognosis according to brain damage evaluated at intensive care unit (ICU) admission.

Materials & Methods:

We used data prospectively collected in the Sudden Death Expert Center (SDEC) registry (Great Paris area, France) between May 2011 and December 2017 and in the Resuscitation Outcome Consortium – Continuous Chest Compression (USA and Canada) between June 2011 and May 2015. We used a modified version of the Cardiac Arrest Hospital Prognosis score to allow us comparison of brain damage at ICU admission in each of 2 datasets. We finally study association between TTM and long-term neurological prognosis according to mCAHP score at ICU admission split into tertiles of severity in each dataset.

Results:

There were 2723 patients analyzed in the French dataset and 4202 in the north-American dataset. The mCAHP identify 3 categories: low risk (score <80 points, 40% of unfavourable outcome), medium risk ($80 \leq \text{score} < 105$, 80% of unfavourable outcome) and high-risk group (score >105, 95% of unfavourable outcome). TTM was associated with better long-term neurological prognosis in the tertiles of patients with low (score<80) and high brain damage

(score \geq 105) according to mCAHP at ICU admission. The results were consistent in both French and north-America dataset.

Conclusions:

TTM is significantly associated with better long-term neurological prognosis for patients with low brain damage (mCAHP $<$ 80) and high brain damage (mCAHP \geq 105) at ICU admission assessed by modified CAHP score. Intermediate category of brain damage (80 \leq mCAHP $<$ 105) was associated with better long-term neurological prognosis not significantly. Further studies are needed to individualize ICU care after cardiac arrest especially for TTM.

Keywords:

Cardiac arrest, induced hypothermia, targeted temperature management

INTRODUCTION

Each year, 350 000 out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) occurred in Europe. Each OHCA required life support by paramedics or medical team which led to hospital admission after return of spontaneous circulation (ROSC) between 5 and 25% [1, 2] of cases. At hospital admission, a diagnostic work-up needs to be performed to identify cause of OHCA and neuroprotective treatments must be decided such as targeted temperature management (TTM) on individual case by case choice [3, 4].

Whereas it seems complicated to individualize therapy during prehospital care in short time, emergency department or intensive care unit (ICU) admission is the right place to evaluate and to decide which therapy for whom [5]? A balance between systematic use of hospital resource such as coronary angiography and inadequate early withdrawal of life sustaining therapy must be based on scientific evidence. Recently, several score were built to allow better prognosis evaluation at patient's admission in critical care [5-7]. One of them is the "Cardiac Arrest Hospital Prognosis" (CAHP) score [6] developed by our group. As example, its role as a triage tool in the decision process to perform a percutaneous coronary angiography at ICU admission has been suggested [8].

In this context we assessed association between severity status of patient at ICU admission and neurological benefit from TTM in comatose survivors of OHCA using two independent transatlantic large datasets.

MATERIALS ANDS METHODS

Setting

The studied population is coming from two different and independent data sets. These two subsets are respectively extracted from the Great Paris cardiac arrest registry (SDEC registry), as previously described [9] and from the ROC-CCC trial [10].

Cardiac arrest management relies on two-tiered system which involves mobile emergency units and fire departments: the basic life support (BLS) tier, comprising firefighters or police officers who can apply automated external defibrillators (AED) and also initiate or pursue CPR maneuvers (including chest compression). The advanced cardiac life support (ALS) tier includes emergency medical services in the field, skilled for all rescue techniques (endotracheal intubation or supra-glottic device insertion, intravenous access line and drug administration). Patients with ROSC are then transferred to a tertiary center with an intensive care unit and coronary intervention facilities. Interventions were then performed at physician's discretion: coronary angiography, targeted temperature management.

Data collection

In this study, we included patients admitted alive to hospital after an non-traumatic OHCA, with sustainable ROSC and data allowing mCAHP score calculation. Exclusion criteria were obvious non cardiac cause according to Utstein templates, patients who died before hospital admission, data not allowing mCAHP calculation.

For the French dataset, data collection took place from May 15, 2011 to December 31, 2017 and for North American data during the active period of trial recruitment from June 2011 to May 2015.

According to Utstein style [11], the following variables are collected in both cohorts: age, gender, occurrence at home, witnessed status, initial cardiac rhythm, cumulative epinephrine dose used during resuscitation, delays from collapse- to-ROSC, arterial pH at admission, post-resuscitation shock (which was defined as the need for vasopressors: epinephrine or norepinephrine lasting >6 hours, despite adequate fluid loading), early invasive strategy which was defined as coronary angiography within the first 6 hours after collapse and targeted temperature management defined as active measures to cool patients between 32 and 36°C.

Modified CAHP score (mCAHP)

To be consistent with respective recorded data of these two subsets, we applied a modified version of the CAHP score (mCAHP) including the same variables from original scoring system [6] (age, non-shockable rhythm, location of cardiac arrest, epinephrine dose, and arterial pH) except for resuscitation length defined in mCAHP as time between collapse to return of spontaneous circulation instead of “time from collapse to BLS” and “time from BLS to ROSC”. Similarly to the original CAHP, mCAHP score has been categorized according to severity into three stratus according to tertiles.

Outcome

The primary outcome was favorable neurological prognosis at hospital discharge was defined as $CPC \leq 2$ or $mRankin \leq 3$ respectively [2, 10]. Secondary outcome was survival at hospital discharge.

Ethics

For French sample, appropriate review boards approved the investigation and waived consent for patients (CNIL approval 912309; CCTIRS approval 12336).

For North America sample, ethic committee of French society of critical care (FICS/SRLF) approved the study (18-09). Proposal was also approved by the National Heart, Lung, and Blood Institute (www.biolincc.nhlbi.nih.gov).

Statistical analysis

Continuous data were expressed as mean \pm SD. Categorical data were expressed as frequencies and percentages. Comparison used the chi-squared test, when appropriate for categorical variables and Student t test or Mann-Whitney Wilcoxon test, when appropriate, for continuous variables.

The modified version of the CAHP score (mCAHP) used original CAHP score version [6], with replacement of time from collapse-to-basic life support (noflow) and time from basic life support-to-ROSC (lowflow) with time from collapse-to-ROSC. The discrimination (area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve) and calibration, (Hosmer – Lemeshow goodness-of-fit tests using deciles of poor outcome) of mCAHP were performed on both datasets: SDEC and ROC-CCC.

The mCAHP score has been categorized according to severity into three stratus of identical sample sizes: at low risk, at medium risk, and at high risk of unfavorable neurological outcome...

First, we performed logistic regression testing TTM on neurological prognosis at ICU discharge in each dataset and according to 3 stratus of severity defined by mCAHP

Second, we rerun models using survival at endpoint.

Third, we perform same analysis with adjustment on factors associated with neurological prognosis after hospital admission as a sensitivity analysis in the each dataset.

All analysis were two-sided and P value was considered as significant when $P < 0.05$.

Statistical analyses were performed using SATA version 14.0 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA).

RESULTS

Baseline characteristics and comparison of the 2 datasets

During the study period, 25059 patients were included in the Paris-SDEC dataset. An obvious non-cardiac cause of arrest was evidenced in 3782 patients, resuscitation failed or was not started in 16689 patients and 1865 patients had missing data for mCAHP determination. This left 3925/25059 (16%) patients suitable for the present analysis, of whom 1847/3925 (47%) received TTM. In ROC-CCC dataset, an obvious non-cardiac cause of arrest was evidenced in 752 patients, resuscitation failed or was not started in 17323 patients and 1434 patients had missing data for mCAHP determination. This left 4202 patients suitable for the present analysis, of whom 2319/4202 (55%) received TTM. Figure 1 is the flowchart. As detailed in Table 1, characteristics of CA at baseline were different between two datasets, except for occurrence of post-cardiac arrest shock and pH at admission. ICU survival was higher in the ROC-CCC study ($P < 0.001$) but neurological prognosis at ICU discharge was not significantly different between 2 cohorts ($P = 0.065$) (Table 1). Missing data were appeared in eTable 1.

Evaluation of the modified CAHP

We chose to replace time between collapse to basic life support and time between basic life support to return of spontaneous circulation by the only time between collapse to ROSC to allow comparison of two datasets, then six variables were included in the modified CAHP score (age, non-shockable rhythm, time from collapse to return of spontaneous circulation, location of cardiac arrest, epinephrine dose, and arterial pH).

Three risks groups were identified: low risk (score < 80 points, 40% of unfavourable outcome), medium risk ($80 < \text{score} \leq 105$, 80% of unfavourable outcome) and high-risk group

(score >105, 95% of unfavourable outcome) (Table 2). The AUC of the mCAHP score was 0.893 [0.879 – 0.906] in the SDEC and 0.880 [0.869 – 0.891] in the ROC-CCC. The calibration in the SDEC dataset was good with with Chi2 Hosmer - Lemeshow test = 8.04, P=0.43 and 12.08, P=0.14 in the ROC-CCC. Clinical calibration is figured on eFigure 1 and discrimination performance in both dataset appeared on Table 2.

Association between early neurological severity and impact of TTM

As shown in Tables 3a and 3b, TTM was significantly associated with better outcome in overall patients. Moreover, when focused on mCAHP stratus, significant association with better neurological outcome was observed in both datasets in the first stratus of severity (at-low risk of unfavorable outcome, points<80) with respective aOR=1.62 [1.15-2.30] (P=0.006) in SDEC registry and aOR= 1.43 [1.02-2.02] (P=0.038) in ROC-CCC. This was consistent in the third stratus of severity (high risk of unfavorable outcome, points>105), with respective aOR=1.94 [1.06-3.54] (P=0.026) in SDEC registry and OR= 2.42 [1.38-4.24] (P=0.021) in ROC-CCC. The relationship remains stable after using survival at endpoint (Table 3A and Table 3B).

In whole dataset, gender, post-resuscitation shock and early invasive strategy were associated with good neurological prognosis at ICU discharge (eTable 2). Then relationship between TTM and good neurological prognosis remains stable in adjusted analysis on gender, post-resuscitation shock, and early invasive strategy (eTable 3).

DISCUSSION

Using two large transatlantic dataset, we found than TTM is associated with better neurological prognosis at ICU discharge for CA patients especially for patients with low or high brain damage assessed using mCAHP at ICU admission. This association remains consistent in the 2 datasets.

An increase interest has been developed for categorization of patients after CA to allow better individualization of care. As example, at least 10 scores co-exist to allow early evaluation of patient prognosis [6, 7, 12-17]. However some of them required electrophysiology [15] or imagery [16] which limit their application at the bedside. We developed a modified version of the CAHP score which can be easily calculated at ICU admission for each patient. Our mCAHP include six variables associated with poor neurological outcome and easily determined by EMS and/or physician at ICU admission: age, non-shockable rhythm, time from collapse to return of spontaneous circulation, location of cardiac arrest, epinephrine dose, and arterial pH. We already highlighted possible role of CAHP score into strategy to perform coronary angiography after CA or not. Additionally, universal use of the mCAHP can allow comparison of dataset from various health systems with large heterogeneity in bystander CPR [18] or ALS delivered [19] for example. We know since 2001 than avoiding fever is a first objective to improve prognosis of comatose post-CA patients [20]. Similarly, TTM1 conclusion was than avoiding fever improve prognosis of CA patients with mild severity status (witness, bystander CPR, short CPR duration before ROSC). Recent data indicate than targeted 36° after CA lead to increase rate of fever patients after CA [21, 22]. In our study, the first tertiles of severity with low rate of bad neurological prognosis benefit from TTM by avoiding fever. Adoption of a any-TTM attitude leads to fever which worsen patient's prognosis.

Neurological improvements secondary to TTM are related to attenuation of hypoxic/ischemic encephalopathy injuries: most severe patients benefit most from TTM and especially higher dose of TTM (i.e. longer duration [23] or lower targeted temperature [24]). The third tertiles of severity with high rate of bad neurological prognosis benefit from hypothermia directly in according to high brain damage and huge implication of ischemia – reperfusion injuries for those patients. These results are in accordance with recent publication of the HYPERION trial which showed improvement of neurological prognosis at day 90 on the Cerebral Performance Category score for CA patients in non-shockable rhythm [25]. In parallel, Okazaki et al observed that adjusted predicted probability of 30-day favorable neurological outcome was greater with TTM at 32–34 °C than with TTM at 35–36 °C for patients with high blood lactate level at ICU admission (>12mmol/l) [24].

Limitations

Our study must be interpreted in the context of his limitations. First, we did not have individual patient temperature data and cannot distinct temperature targeted at 33° as compare to 36°. Second a significant proportion of patients did not have full set data to allow us determination of the mCAHP score. In particular, most of the missing data were arterial blood pH at ICU admission which can lead to expect that those patients died early for multi-organ failure which is not the target of MTH [26]. Finally, mild tertiles of CAHP score was associated with non-significant improvement in long-term neurological prognosis maybe related to underpowered stratum.

CONCLUSION

TTM is significantly associated with better long-term neurological prognosis for patients with low brain damage ($mCAHP < 80$) and high brain damage ($mCAHP \geq 105$) at ICU admission assessed by modified CAHP score. Intermediate category of brain damage ($80 \leq mCAHP < 105$) was associated with better long-term neurological prognosis not significantly. Further studies are needed to individualize ICU care after cardiac arrest especially for TTM.

List of abbreviations

| | |
|------|-----------------------------------|
| CAHP | Cardiac Arrest Hospital Prognosis |
| ICU | Intensive care unit |
| OHCA | Out-of-hospital cardiac arrest |
| ROSC | Return of spontaneous circulation |
| SD | Standard deviation |
| TTM | Targeted temperature management |

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JBL was responsible for the study concept and design;

JBL, FD, WB, ST, NA, ND, FB, LL, DJ, AVB, EM, XJ, and AC: acquisition of the data;

JBL, FD, WB, AC: analysis and interpretation of the data;

JBL, FD, AC: drafting of the manuscript;

JBL, FD and AC: interpretation of the data and critical revision of the manuscript for important intellectual content;

All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

This study was funded solely by institutional and departmental sources.

References

1. Perkins, G.D., et al., *A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. *New England Journal of Medicine*, 2018. **379**(8): p. 711-721.
2. Bougouin, W., et al., *Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC)*. *Intensive Care Med*, 2014. **40**(6): p. 846-54.
3. Lascarrrou, J.B., et al., *Therapeutic hypothermia after nonshockable cardiac arrest: the HYPERION multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, superiority trial*. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2015. **23**(1): p. 26.
4. Annborn, M., et al., *The association of targeted temperature management at 33 and 36 degrees C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial*. *Intensive Care Med*, 2014. **40**(9): p. 1210-9.
5. Dumas, F., W. Bougouin, and A. Cariou, *Cardiac arrest: prediction models in the early phase of hospitalization*. *Curr Opin Crit Care*, 2019. **25**(3): p. 204-210.
6. Maupain, C., et al., *The CAHP (Cardiac Arrest Hospital Prognosis) score: a tool for risk stratification after out-of-hospital cardiac arrest*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(42): p. 3222-3228.
7. Martinell, L., et al., *Early predictors of poor outcome after out-of-hospital cardiac arrest*. *Crit Care*, 2017. **21**(1): p. 96.
8. Bougouin, W., et al., *Should We Perform an Immediate Coronary Angiogram in All Patients After Cardiac Arrest?: Insights From a Large French Registry*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018. **11**(3): p. 249-256.
9. Chocron, R., et al., *Ambulance Density and Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. *Circulation*, 2019. **139**(10): p. 1262-1271.
10. Nichol, G., et al., *Trial of Continuous or Interrupted Chest Compressions during CPR*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(23): p. 2203-2214.
11. Perkins, G.D., et al., *Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation*. *Circulation*, 2015. **132**(13): p. 1286-300.
12. Adrie, C., et al., *Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: the OHCA score*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(23): p. 2840-5.

13. Bascom, K.E., et al., *Derivation and Validation of the CREST Model for Very Early Prediction of Circulatory Etiology Death in Patients Without ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction After Cardiac Arrest*. *Circulation*, 2018. **137**(3): p. 273-282.
14. Kiehl, E.L., et al., *C‐GRaP‐H*: A Validated Scoring System for Early Stratification of Neurologic Outcome After Out‐of‐Hospital Cardiac Arrest Treated With Targeted Temperature Management. *Journal of the American Heart Association*, 2017. **6**(5): p. e003821.
15. Eertmans, W., et al., *A prediction model for good neurological outcome in successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients*. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 2018. **26**(1): p. 93.
16. Nishikimi, M., et al., *CAST: a new score for early prediction of neurological outcomes after cardiac arrest before therapeutic hypothermia with high accuracy*. *Intensive Care Medicine*, 2016. **42**(12): p. 2106-2107.
17. Coppler, P.J., et al., *Validation of the Pittsburgh Cardiac Arrest Category illness severity score*. *Resuscitation*, 2015. **89**: p. 86-92.
18. Kragholm, K., et al., *Bystander Efforts and 1-Year Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(18): p. 1737-1747.
19. Sanghavi, P., et al., *Outcomes of Basic Versus Advanced Life Support for Out-of-Hospital Medical Emergencies*. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(9): p. 681-90.
20. Zeiner, A., et al., *Hyperthermia After Cardiac Arrest Is Associated With an Unfavorable Neurologic Outcome*. *Arch Intern Med*, 2001. **161**(16): p. 2007-2012.
21. Salter, R., et al., *Changes in Temperature Management of Cardiac Arrest Patients Following Publication of the Target Temperature Management Trial*. *Crit Care Med*, 2018. **46**(11): p. 1722-1730.
22. Bray, J.E., et al., *Changing target temperature from 33 degrees C to 36 degrees C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest: A before and after study*. *Resuscitation*, 2017. **113**: p. 39-43.
23. Kirkegaard, H., et al., *Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2017. **318**(4): p. 341-350.
24. Okazaki, T., et al., *Targeted temperature management guided by the severity of hyperlactatemia for out-of-hospital cardiac arrest patients: a post hoc analysis of a nationwide, multicenter prospective registry*. *Annals of Intensive Care*, 2019. **9**(1): p. 127.
25. Lascarrou, J.B., et al., *Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm*. *N Engl J Med*, 2019.
26. Lemiale, V., et al., *Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort*. *Intensive Care Med*, 2013. **39**(11): p. 1972-80.

Figure 1 : Patients flowchart

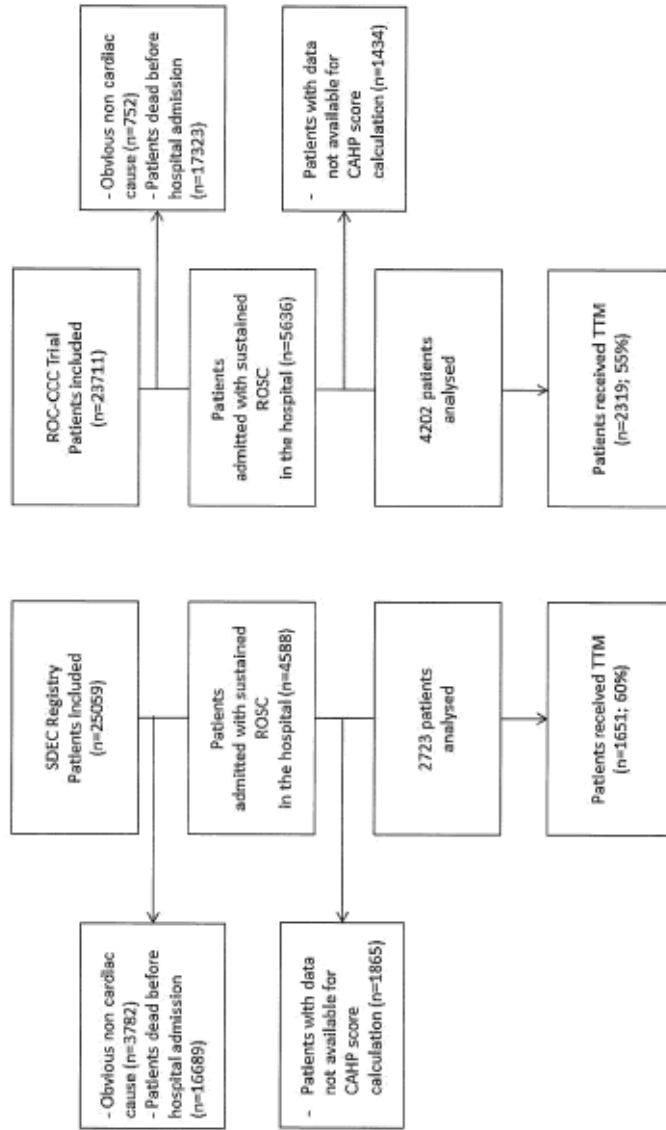


Table 1 : Baseline characteristics of patients of the patients with CAHP score in the SDEC and the ROC-CCC database

| | SDEC N=2723 | ROC-CCC N=4202 | P |
|---|----------------|-------------------|--------|
| Male | 1925 (70%) | 2757 (66%) | <0.001 |
| Age, mean±SD | 61±15 | 65±15 | <0.001 |
| Occurrence at home, n, % | 1522 (56%) | 3250 (77%) | <0.001 |
| Witnessed, n, % | 2568 (94%) | 2613 (62%) | <0.001 |
| Initial shockable rhythm, n, % | 1429 (52%) | 1921 (46%) | <0.001 |
| Time from CA to ROSC | 30 [18-44] | 21 [15-27] | <0.001 |
| Epinephrine dose, median [IQR] | 2 [0-4] | 2 [1-3] | <0.001 |
| Post-resuscitation shock, n, % | 1838 (67%) | 3048 (72%) | 0.47 |
| pH, mean±SD | 7.18±0.20 | 7.18±0.17 | 0.55 |
| Early invasive strategy, n, % | 1916 (70%) | 1245 (30%) | <0.001 |
| Targeted temperature management, n, % | 1651 (60%) | 2319 (55%) | <0.001 |
| ICU Survival, n, % | 833 (30%) | 1545 (37%) | <0.001 |
| Good neurological prognosis at hospital discharge, n, % | 728 (27%) | 1239 (29%) | 0.065 |

SD: standard deviation

CA: cardiac arrest

ROSC: return of spontaneous circulation

IQR: interquartile range

ICU: intensive care unit

Table 2: Discrimination performance of mCAHP score

| Total points | SDEC dataset | | ROC-CCC dataset | |
|----------------------|--------------|--------------|-----------------|---------------|
| | <80 | ≥80- <105 | <80 | ≥80- <105 |
| n (%) | 771 | 783 | 1221 | 1505 |
| Unfavorable outcome | 228 (29%) | 647 (83%) | 367 (30%) | 1143 (76%) |
| Sensitivity (95% CI) | 12% | 34% | 12% | 40% |
| Specificity (95% CI) | 25% | 81% | 33% | 72% |
| PPV (95% CI) | 30% | 83% | 30% | 77% |
| NPV (95% CI) | 10% | 32% | 14% | 33% |
| | | | | 44% |

95% CI, 95% confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

Table 3: Association between moderate therapeutic hypothermia use and neurological outcome according to mCAHP tertiles in the SDEC cohort (3a) and in the ROC-CCC cohort (3b)

3a SDEC Cohort

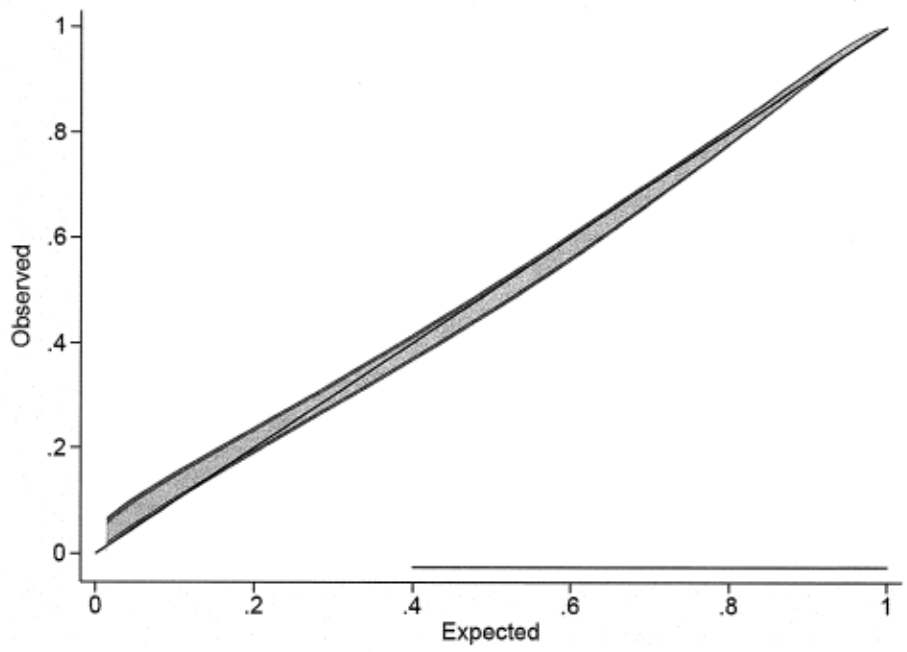
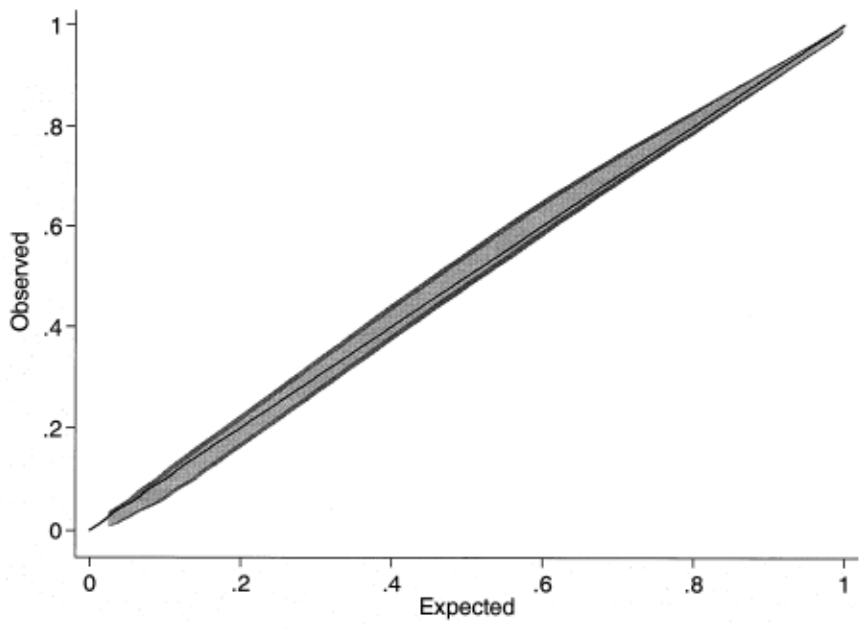
| | Number hypothermia/Patients | OR | 95%CI | P |
|--------------------------------|-----------------------------|------|-------------|--------|
| Favorable neurological outcome | | | | |
| All patients | 1651/2723 (60%) | 2.24 | [1.85-2.77] | <0.001 |
| <80 | 554/750 (74%) | 1.62 | [1.15-2.30] | 0.006 |
| 80-105 | 518/771 (67%) | 1.29 | [0.85-1.93] | 0.222 |
| >105 | 531/1063 (49%) | 1.94 | [1.06-3.54] | 0.026 |
| Alive at ICU discharge | | | | |
| All patients | 1651/2723 (60%) | 2.09 | [1.75-2.50] | <0.001 |
| <80 | 576/802 (72%) | 1.43 | [1.02-2.02] | 0.038 |
| 80-105 | 528/780 (67%) | 1.40 | [0.95-2.08] | 0.080 |
| >105 | 533/1067 (49%) | 2.14 | [1.23-3.70] | 0.007 |

ICU: Intensive Care Unit. CI: Confidence Interval.

3b ROC-CCC cohort

| | Number hypothermia/Patients | OR | 95%CI | P |
|--------------------------------|-----------------------------|------|-------------|--------|
| Favorable neurological outcome | | | | |
| All patients | 2319/4202 (55%) | 1.93 | [1.67-2.21] | <0.001 |
| <80 | 788/1201 (66%) | 1.35 | [1.05-1.75] | 0.019 |
| 80-105 | 883/1488 (59%) | 1.26 | [0.98-1.62] | 0.062 |
| >105 | 627/1468 (43%) | 2.42 | [1.38-4.24] | 0.021 |
| Alive at ICU discharge | | | | |
| All patients | 2319/4202 (55%) | 1.93 | [1.68-2.22] | <0.001 |
| <80 | 792/1206 (66%) | 1.42 | [1.08-1.88] | 0.012 |
| 80-105 | 884/1490 (59%) | 1.06 | [0.85-1.33] | 0.566 |
| >105 | 627/1469 (43%) | 1.56 | [1.07-2.28] | 0.019 |

ICU: Intensive Care Unit. CI: Confidence Interval.



eTable 1: Missing data in 2 cohorts

| | All N=6925 | Missing data |
|---|---------------|--------------|
| Male | 4682 (68%) | 0 |
| Age, mean±SD | 63±16 | 0 |
| Occurrence at home, n, % | 4772 (69%) | 0 |
| Witnessed, n, % | 5181 (75%) | 90 (1%) |
| Initial shockable rhythm, n, % | 3350 (48%) | 0 |
| Time from CA to ROSC | 23 [16-31] | 0 |
| Epinephrine dose, median [IQR] | 2 [0-3] | 0 |
| Post-resuscitation shock, n, % | 4886 (70%) | 177 (2%) |
| pH, mean±SD | 7.18±0.18 | 0 |
| Early invasive strategy, n, % | 3161 (46%) | 10 |
| Targeted temperature management, n, % | 3970 (57%) | 63 (<1%) |
| ICU Survival, n, % | 2378 (34%) | 52 (<1%) |
| Good neurological prognosis at hospital discharge, n, % | 1967 (28%) | 127 (2%) |

SD: standard deviation

CA: cardiac arrest

ROSC: return of spontaneous circulation

IQR: interquartile range

ICU: intensive care unit

eTable 2: Univariate and multivariate analysis of prognosis factors associated with good neurological outcome at hospital discharge in both dataset (n=6925)

| | Univariate | | Multivariate | |
|---------------------------------|------------------|---------|------------------|---------|
| | OR | p Value | OR | p Value |
| mCAHP | 0.92 [0.92-0.93] | <0.001 | 0.93 [0.92-0.94] | <0.001 |
| Gender | 1.79 [1.59-2.02] | <0.001 | 1.29 [1.10-1.52] | 0.001 |
| Post-resuscitation shock | 0.39 [0.35-0.45] | <0.001 | 0.72 [0.61-0.84] | <0.001 |
| Early invasive strategy | 3.43 [3.07-3.83] | <0.001 | 1.65 [1.42-1.91] | <0.001 |
| Targeted temperature management | 2.01 [1.81-2.25] | <0.001 | 1.22 [1.04-1.43] | 0.010 |

eTable 3: Adjusted association between moderate therapeutic hypothermia use and neurological outcome according to mCAHP tertiles in the SDEC cohort (3a) and in the ROC-CCC cohort (3b)

3a SDEC Cohort

| | Number hypothermia/Patients | aOR | 95%CI | P |
|--------------------------------|-----------------------------|------|-------------|-------|
| Favorable neurological outcome | | | | |
| <80 | 554/750 (74%) | 1.46 | [0.99-2.16] | 0.052 |
| 80-105 | 518/771 (67%) | 1.19 | [0.76-1.87] | 0.424 |
| >105 | 531/1063 (49%) | 1.39 | [0.72-2.68] | 0.319 |

ICU: Intensive Care Unit. aOR: adjusted Odd Ratio. CI: Confidence Interval.

Adjusted on Gender, Post-resuscitation shock, Coronary angiography

3b ROC-CCC cohort

| | Number hypothermia/Patients | aOR | 95%CI | P |
|--------------------------------|-----------------------------|------|-------------|------|
| Favorable neurological outcome | | | | |
| <80 | 788/1201 (65%) | 1.34 | [1.01-1.78] | 0.04 |
| 80-105 | 883/1488 (59%) | 1.12 | [0.86-1.47] | 0.36 |
| >105 | 627/1468 (43%) | 1.94 | [1.07-3.54] | 0.02 |

ICU: Intensive Care Unit. aOR: adjusted Odd Ratio. CI: Confidence Interval.

Adjusted on Gender, Post-resuscitation shock, Coronary angiography