

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**“Le doppler Transcrânien (DTC) dans l'évaluation du pronostic
neurologique des patients victimes d'arrêt cardiaque, état de l'art et
proposition d'un protocole de recherche clinique”**

Présentée et soutenue publiquement le 08 octobre 2021 à 14h00
au Pôle Recherche **par Théo LESMAN THERY**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Hervé HUBERT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Axel ANDOLFO

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

-

ABRÉVIATIONS

AC	Arrêt cardiaque
RACS	Retour activité cardiaque spontanée
CO ₂	Dioxyde de carbone
ACEH	Arrêt cardiaque extra hospitalier
RéAC	Registre électronique des arrêts cardiaques
SAMU	Service d'aide médicale urgent
CPC	Cerebral Performance Categories
DSC	Débit sanguin cérébral
PPC	Pression de perfusion cérébrale
PAM	Pression artérielle moyenne
PIC	Pression intracrânienne
RVC	Résistance vasculaire cérébrale
ACM	Artère cérébrale moyenne
V _s	Vitesse systolique
V _d	Vitesse diastolique
V _m	Vitesse moyenne
IP	Index de pulsatilité
EEG	Electroencéphalogramme
HT	Hypothermie thérapeutique

Table des matières :

Abréviations.....	10
Table des matières.....	11
Résumé.....	14
Abstract.....	15
I. Introduction et état de l'art.....	16
A. Arrêt cardio-respiratoire et récupération d'une activité circulatoire spontanée.....	16
1. Définitions et clinique.....	16
2. Epidémiologie.....	17
3. Pronostic.....	17
4. Autorégulation du débit sanguin cérébral.....	18
a) Autorégulation en pression.....	18
b) Autorégulation en fonction du CO ₂	20
c) Autorégulation en fonction de l'O ₂	22
5. Physiopathologie de la régulation du flux cérébrale dans l'AC et RACS.....	23
6. Economie de santé	26
B. Echographie et doppler : généralités.....	27
1. Histoire.....	27
2. Description de la technique.....	29
a) Doppler continu.....	31
b) Doppler pulsé.....	32
C. Doppler trans-crânien généralités.....	33
1. Bases anatomo-physiologiques.....	33
2. Réalisation.....	36
3. Mesures obtenues.....	40
4. Interprétation des mesures et corrélation physiopathologique.....	42
5. Courbes apprentissage.....	45
D. Doppler transcârien (DTC) dans l'arrêt cardiaque.....	46
1. DTC et pronostic neurologique en France.....	46

2.	DTC et état de mort encéphalique dans le monde.....	47
E.	Stratégie de pronostic neurologique & AC.....	48
1.	Examen clinique.....	48
a)	Réflexe pupillaire.....	48
b)	Réflexe cornéen.....	48
c)	Réponse motrice.....	49
2.	Myoclonies et clonies.....	49
3.	Potentiels N20.....	50
4.	Electro-encéphalogramme (EEG).....	50
a)	Aréactivité EEG.....	50
b)	Statut épileptoïde.....	50
c)	Microvoltage EEG.....	51
d)	Burst de suppression.....	51
5.	Biomarqueurs.....	52
a)	NSE.....	52
b)	S-100B.....	52
6.	TDM cérébrale.....	53
7.	IRM cérébrale.....	53
8.	Hypothermie thérapeutique.....	53
9.	Le score CPC.....	55
II.	L'étude DTC AC.....	55
A.	Rationnel de l'étude.....	55
B.	Limites des stratégies de neuro pronostication.....	56
C.	“48 heures fondamentales”.....	59
D.	Matériel et méthode.....	59
1.	Thèse et étude DTC AC.....	59
2.	Objectifs de l'étude et critères d'évaluation.....	60
a)	Objectif principal.....	60
b)	Objectif secondaire.....	60
3.	Population concernée.....	61
a)	Critères d'inclusion.....	61
b)	Critères d'exclusion.....	62
c)	Justification des critères d'inclusion et exclusion.....	62

4. Méthode d'observation retenue.....	64
a) Plan expérimental.....	64
b) Diagramme de flux.....	66
5. Organisation et temporalités.....	67
a) Calendrier prévisionnel de l'étude.....	67
b) Modalités d'information : Recueil de la non opposition.....	67
c) Modalités d'identification des participants.....	68
d) Modalités de suivi des participants.....	68
e) Traitement des données recueillies.....	68
6. Méthode d'analyse statistique des données.....	69
a) Analyse statistique.....	69
b) Nombre de participants.....	70
III. Discussion.....	71
A. La pertinence clinique.....	73
B. Extrapolabilité des résultats.....	74
C. Etude de faisabilité.....	75
IV. Conclusion.....	75
V. Bibliographie.....	77
Annexe.....	85

RÉSUMÉ

Contexte : L'évaluation du pronostic neurologique des patients hospitalisés dans les suites d'un arrêt cardiaque (AC), est une problématique éthique, clinique et de santé publique. Celle-ci est limitée dans les 72 heures suivant l'AC notamment par les agents sédatifs et curarisants, perturbant la fiabilité des examens clinique et paracliniques. Le doppler transcrânien (DTC), technique non invasive et discontinue, permet le calcul de l'index de pulsatilité (IP), paramètre reflétant le débit sanguin cérébral. Des travaux récents d'une équipe de Rennes ont démontré une différence significative de l'IP chez les patients au pronostic neurologique favorable vs défavorable, à 3 mois. Cependant aucun seuil d'IP permettant d'estimer précocement et avec certitude un pronostic défavorable n'a encore été établi dans la littérature. Nous avons cherché à définir ce seuil en réalisant une étude clinique centrée sur la réalisation précoce du DTC en post-AC. Ce travail de thèse a été mené dans le but de construire et d'appuyer la rédaction du protocole de recherche ainsi que sa justification bibliographique et méthodologique exhaustive. Il a permis une discussion entre le groupe rédactionnel et l'équipe de réanimation du CHU de Lille, centre promoteur, se soldant par la soumission du protocole finalisé à la cellule de recherche clinique facultaire.

Méthode : Il s'agit d'un protocole de recherche impliquant la personne humaine, de catégorie 3 soit non-interventionnelle. La bibliographie a été construite via les sites de référencement PubMed et Google Scholar, la méthode statistique supervisée par la cellule statistique du centre promoteur. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, multicentrique et observationnelle. L'objectif principal est d'évaluer chez les patients admis pour AC avec récupération d'une activité cardiaque spontanée (RACS), la capacité de l'IP mesuré entre H6 et H24 (T1) à prédire un pronostic neurologique défavorable défini comme un score CPC ≥ 3 à J90. Le critère de jugement principal est défini comme l'aire sous la courbe ROC (AUC) de l'IP à T1 pour différencier les patients avec et sans pronostic neurologique défavorable (CPC ≥ 3), à J90.

Conclusion : Une fois la validation scientifique du protocole établie, les inclusions débuteront initialement au CHU de Lille avant d'être étendues aux autres CH identifiés comme participant. Le DTC pourrait permettre de prédire précocement, à J1 post-AC, une issue défavorable en termes de pronostic neurologique. Ceci ouvrirait la voie d'une discussion autour de la démarche de neuropronostication multimodale existante aujourd'hui, en garantissant des conditions de sécurité des soins optimales. Inclure le DTC dans cet algorithme représenterait une avancée majeure, répondant à des impératifs de temps pour le clinicien, mais aussi éthiques pour le patient et ses proches.

ABSTRACT

Context : The evaluation of the neurological prognostic of patients hospitalized following a cardiac arrest (CA) is an ethical, clinical, and public health problem. This evaluation is limited to 72 hours following the CA, after which sedative and curare substances disrupt the clinical and para-clinical exams. The transcranial doppler ultrasound (TCD), a non-invasive and discontinuous method, allows the calculation of the pulsatility index (PI), a cerebral blood flow parameter. Recent research has revealed a significant PI difference between patients with favorable and unfavorable neurological prognostics, after three months. Nevertheless, a PI threshold that allows an early and certain unfavorable prognostic has not yet been established in literature. We sought to define this limit by conducting a clinical study based on the early execution of the TCD after the CA.

This thesis work was done in order to build and support the redaction of the research protocol as well as its bibliographical and exhaustive methodological justification. It allowed a discussion between the redactional group and the resuscitation team of the Lille CHU, the promoting center. It resulted in the submission of the finalized protocol to the faculty clinical research cell.

Method : It is a Category 3 research protocol, therefore non-interventional, implicating the human person. The bibliography was built using the referencing sites, Pubmed and Google Scholar, and the statistical method was supervised by the reference center's statistical cell. It is a prospective, multicentric et observational cohort study. The main objective is to evaluate in patients admitted for CA with spontaneous recovery of cardiac activity the ability of the PI measured between H6 and H24 (T1) to predict an unfavorable neurological prognostic defined by a score CPC \geq 3 on day 90. The primary criteria for judgment is defined as the area beneath the curve ROC (AUC) from the PI at T1 to differentiate patients with and without an unfavorable neurological prognostic (CPC \geq 3), on day 90.

Conclusion : Once the protocol is scientifically validated, inclusions will start at the Lille CHU before being opened up to other participating hospital center. The TCD could enable early prediction, on day 1 post-CA, of an unfavorable outcome regarding a neurological prognostic. This would open the way to discussions around the existing multimodal neuropronostication procedure, guaranteeing optimal safety conditions of care. Including the TCD in the algorithm would represent major progress, answering to time imperatives for the clinician but also ethical ones for the patient and his family.

I. Introduction et état de l'art

A. Arrêt cardio-respiratoire et récupération d'une activité circulatoire spontanée

1. Définitions et clinique

L'arrêt cardiaque (AC) se définit par la cessation de l'activité mécanique cardiaque, confirmée par l'absence de pouls et une apnée ou une respiration agonique, le « gasping ».

Un AC est caractérisé par une perte de conscience brutale de l'individu, due à l'incapacité du cœur à assurer une perfusion cérébrale adéquate par interruption ou inefficacité de son activité mécanique et une absence de respiration dite normale. Il peut persister des mouvements respiratoires pathologique appelés respiration stertoreuse ou gasp, ou subsister des mouvements cloniques liés au bas débit cérébral à la phase initiale.

Le sujet victime d'un AC présente donc entre autres choses une absence de pouls témoin de l'arrêt circulatoire, une mydriase bilatérale témoin du bas débit cérébral, une cyanose cutanée témoin de l'hypoxémie.

Le retour d'une activité cardiaque spontanée (RACS) est le dénouement positif de la réanimation de l'ACR. Elle se définit par une reprise d'un rythme cardiaque spontané sans soutien du massage cardiaque, permettant à nouveau un apport en oxygène aux organes satisfaisant pour la reprise de la vie cellulaire.

Ce RACS peut être monitoré par le suivi de l'activité électrique cardiaque efficace sur le scope et par le suivi de la capnométrie (1). En effet le CO₂ expiré (EtCO₂) est directement dépendant du métabolisme cellulaire et donc de la ventilation, de la circulation systémique et pulmonaire. La circulation pulmonaire n'est plus assurée durant l'ACR, l'EtCO₂ est bas par absence de métabolisme cellulaire du fait de l'hypoxémie entraînée par l'inactivité circulatoire et par absence de circulation pulmonaire ne permettant pas le transport du CO₂

aux alvéoles pulmonaires. Le RACS va donc permettre une reprise du métabolisme cellulaire et par conséquent s'accompagner d'une augmentation de l'EtCO₂ (2).

2. Epidémiologie

Bien que la littérature sur l'arrêt cardiaque abonde, il apparaît que les études épidémiologiques sont rares et proposent des résultats disparates. Pour ce qui est des données de l'AC en extra-hospitalier (ACEH) un registre à été créé en 2009 dans le but de mieux connaître leur épidémiologie en France : le Registre électronique de l'Arrêt Cardiaque (RéAC). Le registre RéAC met à disposition du personnel des SAMU/SMUR intervenant sur les AC extra-hospitaliers un document de recueil exhaustif de différents paramètres avant d'être saisi informatiquement, permettant un suivi à 30 jours de l'état du patient et ainsi une centralisation des données dans une base nationale.

En Europe sont recensés environ 275 000 arrêts cardiaques par an (3). En France les chiffres annuels approchent les 50 000 arrêts cardiaques (3), avec un taux d'incidence de 35 cas pour 100 000 habitants par an (4).

3. Pronostic

Les patients présentant un arrêt cardiaque ont un risque important de décès à court terme malgré un RACS. Le pronostic précoce est sombre puisque la majorité des décès se font en phase immédiate après l'AC, pour la France seuls 17.5 % (5) à 26 % (4) des patients présentant un ACEH atteignent l'hôpital en vie. Le taux de survie globale des patients présentant un ACEH à 30 jours est de 5 % environ (6).

A moyen terme, la morbi-mortalité est lourde puisque même si à 30 jours, 83.7 % des survivants (5) ont un bon pronostic neurologique (Cerebral Performance Categories [CPC] 1-2), à 1 an 50 % des survivants présentent des séquelles fonctionnelles (4).

4. Autorégulation du débit sanguin cérébral

Le cerveau est un organe ne disposant pas de réserves que ce soit en oxygène ou en glucose (substrat énergétique préférentiel pour le cerveau (7)), il fonctionne donc en flux tendu. Ainsi, le débit sanguin cérébral (DSC) doit être maintenu le plus constant possible afin d'assurer le fonctionnement cérébral normal. Sa régulation se fait donc finement par différents mécanismes que nous allons décrire.

a) Autorégulation en pression

L'autorégulation du DSC est la capacité pour les artéioles cérébrales à maintenir un débit sanguin cérébral constant lorsque la pression de perfusion cérébrale (PPC) varie dans une certaine fourchette de valeurs. La PPC est définie comme la différence entre la pression artérielle moyenne (PAM) et la pression intracrânienne (PIC) tel que $PPC = PAM - PIC$.

En effet, par analogie à la Loi d'Ohm ($U = R \times I$), le DSC est égal au rapport entre la PPC et les résistances vasculaires cérébrales (RVC) (figure 1). Ainsi, par modification progressive de leur calibre (vasodilatation et vasoconstriction), les artéioles cérébrales permettent de faire varier les RVC afin de maintenir le DSC constant : en cas de vasoconstriction, les RVC augmentent et inversement. Cette régulation, appelée « effet Rosner », et décrite par l'intéressé dans les années 1990 (8), permet la création d'un plateau de DSC constant pour des valeurs normées de PPC (figure 2) (9,10). Ceci nous permet de rester conscient en cas de baisse de la pression systémique, comme par exemple lorsqu'on se lève brusquement.

$$U = R \times I$$

Par analogie : $PPC = RVC \times DSC$

$$DSC = \frac{PPC}{RVC}$$

En cas de **baisse** de PPC

En cas de **hausse** de PPC

$$\rightarrow DSC = \frac{PPC}{RVC}$$

(Note: In the original image, a red arrow points down from the numerator (PPC) and a green arrow points down from the denominator (RVC), indicating that both decrease in this scenario.)

$$\rightarrow DSC = \frac{PPC}{RVC}$$

(Note: In the original image, a red arrow points up from the numerator (PPC) and a green arrow points up from the denominator (RVC), indicating that both increase in this scenario.)

figure 1 : Déterminants du débit sanguin cérébral (DSC) par analogie à la Loi d'Ohm.

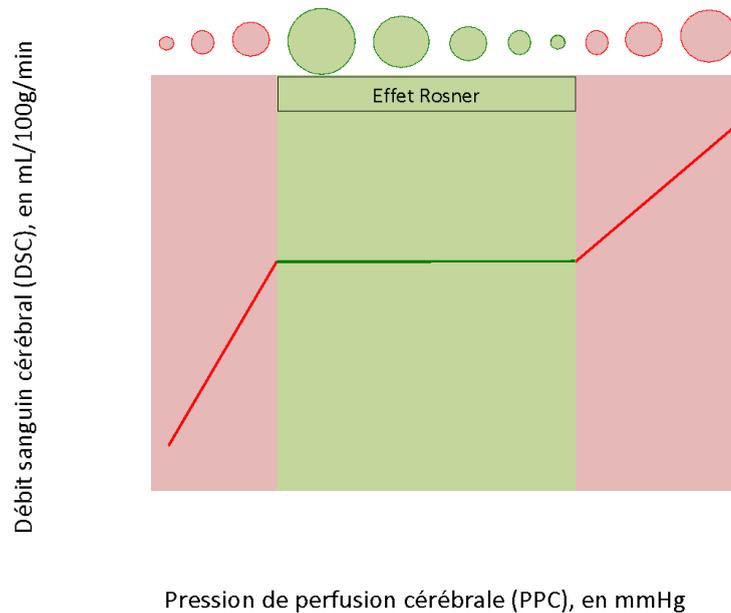


figure 2 : Courbe de Lassen décrivant l'autorégulation en plateau du débit sanguin cérébral (DSC) en fonction de la pression de perfusion (PPC)(10).

Le DSC est égal au rapport entre la pression de perfusion cérébrale et les résistances vasculaires cérébrales. La variation réflexe du calibre des artérioles en réponse aux variations

de PPC permet de modifier les RVC afin de maintenir le DSC constant. Ceci explique l'aspect de la courbe de Lassen décrite en figure 2.

Cette autorégulation est liée à l'effet Rosner décrit en figure 2 (zone verte). Cet effet Rosner ne survient que pour une fourchette de valeurs données de PPC entre 5 et 15 mmHg représentée par la zone verte, réalisant ainsi un plateau d'autorégulation. En dehors de cette zone d'autorégulation, la vasoréactivité est dépassée (zones rouges) et l'autorégulation est perdue. Les cercles (verts et rouges) représentent les diamètres des artérioles cérébrales, et les phénomènes de vasodilatation/vasoconstriction.

b) Autorégulation en fonction du CO₂

Le débit sanguin cérébral est également dépendant de l'activité métabolique cérébrale, dont l'un des marqueurs est la teneur en CO₂ du sang veineux jugulaire interne (PvCO₂) (11). Plus l'activité métabolique cérébrale globale est importante, plus la production cérébrale de CO₂ (et donc la teneur en CO₂ du sang veineux) sera importante. En réponse à cette augmentation de CO₂ veineux, les artérioles cérébrales vont se dilater (diminution des RVC) afin d'augmenter le DSC (figure 2) et le rendre en adéquation avec sa consommation métabolique.

Ce couplage métabolique est une des méthodes fréquemment utilisées en pratique clinique pour modifier le DSC des patients notamment cérébrolésés :

- une acidose respiratoire ($\text{pH} < 7,38$ et $\text{PaCO}_2 > 42$ mmHg) créée par une hypoventilation alvéolaire engendre une augmentation de la PvCO₂ et donc du DSC (par vasodilatation)
- À l'inverse, une baisse de la PaCO₂ (par hyperventilation alvéolaire) engendre une baisse de la PvCO₂ et donc du DSC (par vasoconstriction).

En effet, la PaCO₂ affecte profondément le tonus vasculaire cérébral et le DSC : entre 20 mmHg et 90 mmHg de PaCO₂, le DSC varie entre -50% et +100% (figure 3). Cet effet du CO₂ a été exploré sur des modèles animaux et semble de mise en place rapide : la réponse vasculaire cérébrale est présente dès la première minute de modification de la capnie et atteint une maximale en une dizaine de minutes (12). Aucune étude n'a exploré cette cinétique in vivo sur des patients.

De nombreuses théories ont été formulées pour expliquer cet effet du CO₂ sur la vasoréactivité cérébrale. La conception classique d'une action du CO₂ passant par le pH du liquide interstitiel cérébral reste largement préférée : sous l'action de l'anhydrase carbonique, le CO₂ est transformé en HCO₃⁻ et en H⁺. Le CO₂ diffuse librement à travers l'endothélium vasculaire tandis que les bicarbonates ne peuvent franchir facilement la membrane. Ce sont les influences respectives du CO₂ du sang circulant et des bicarbonates du liquide interstitiel qui déterminent le pH autour et probablement aussi à l'intérieur de la fibre musculaire lisse de la paroi artériolaire. Une acidose interstitielle dilate l'artère, une alcalose la contracte. En définitive, l'artéριοle cérébrale se comporte comme une électrode à PaCO₂ (13). Cet effet du CO₂ reste transitoire car l'influence du pH interstitiel cérébral via les bicarbonates l'emporte sur celle du CO₂ (14).

Une autre hypothèse est celle d'une production localisée de NO en réponse à l'hypercapnie (15,16), atténuée par l'administration d'inhibiteurs de la NO synthase (17).

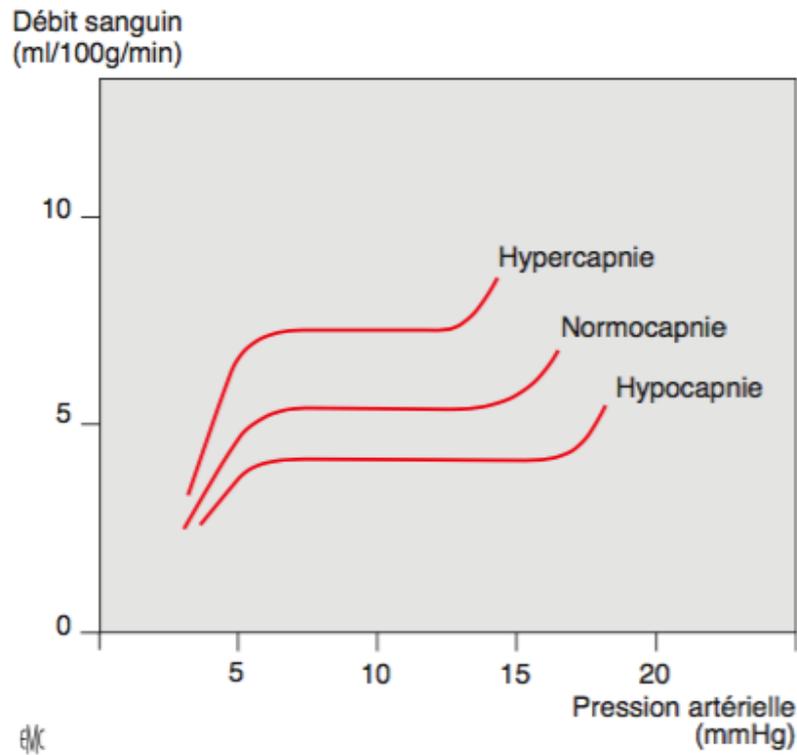


figure 3 : Effet de la teneur en CO₂ sur la vaseréactivité cérébrale, d'après Dupui et al (12).

En hypercapnie, le DSC est augmenté et le plateau d'autorégulation raccourci. En hypocapnie, on observe le phénomène inverse (figure 3).

c) Autorégulation en fonction de l'O₂

L'hypoxémie (PaO₂ < 70 mmHg) n'influence le DSC que lorsqu'elle devient profonde (PaO₂ < 40 mmHg) pour entraîner une baisse du contenu artériel en oxygène (CaO₂). Ce phénomène seuil est dû à la forme de la courbe de dissociation de l'hémoglobine (figure 4 : courbe de Barcroft). Au-dessous de ce seuil, il y a une relation inversement linéaire entre CaO₂ et DSC : le DSC augmente quand le CaO₂ diminue afin de maintenir constante l'extraction cérébrale d'oxygène (jusqu'à des niveaux très bas de CaO₂). La dilatation artérielle à l'hypoxie est rapide : elle débute dans la première minute et le plateau de la

réponse est atteint en 5 à 10 minutes (26). Cette régulation impliquerait, là encore, la production de NO (18).

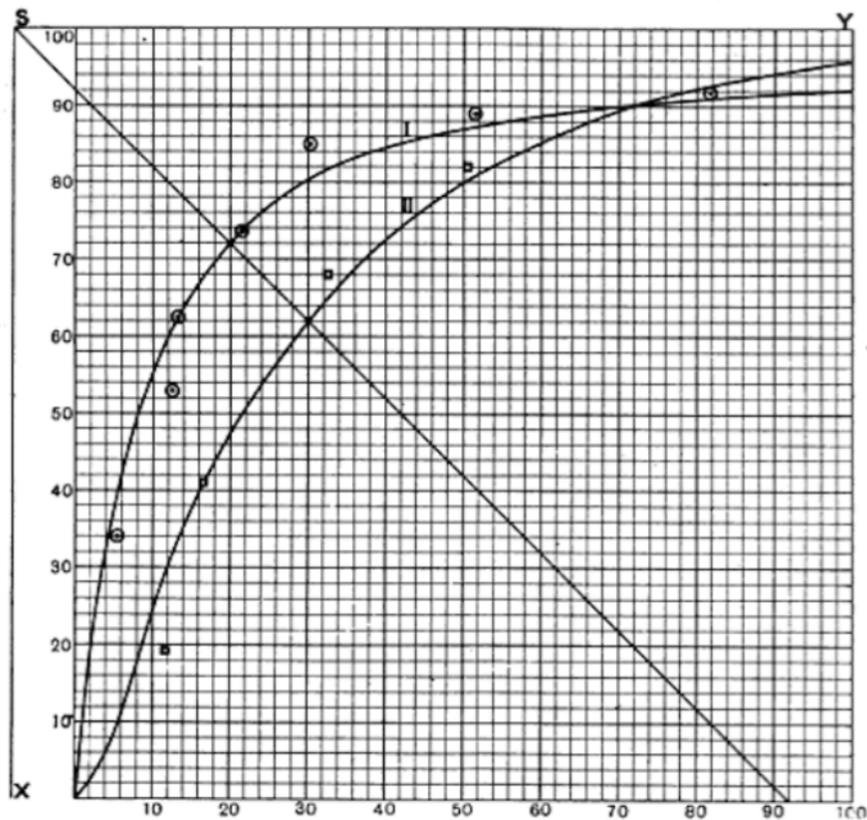


figure 4 : Courbe de Barcroft, saturation de l'hémoglobine en oxygène en fonction de la pression en oxygène

○ Points determined from dialysed solution.
 □ Points determined from undialysed solution.

5. Physiologie de la régulation du flux cérébral dans l'AC

Durant l'arrêt cardiaque, de par son activité mécanique inefficace, le cœur n'assure pas de DSC satisfaisant, le DSC est par définition nul ou négligeable hors de tout massage cardiaque externe. En cas de RACS il est décrit différentes phases de perfusion avant un retour à une perfusion normale après 72 heures (19,20).

Une **phase initiale** d'hyperhémie est observée dans les 20 premières minutes qui suivent un RACS. Durant celle-ci, le flux cérébral est largement augmenté due à une vasoplégie réflexe (21) ne répondant pas aux stimuli habituels comme la modification de pression artérielle (PA) ou la modification de la pression partielle en CO₂ dans le sang. Certaines études ont mis en évidence que le déséquilibre de médiateur comme le monoxyde d'azote (NO), vasodilatateur puissant libéré par l'endothélium vasculaire permettant la relaxation des muscles lisses de la paroi vasculaire. Le NO se trouve être en excès durant la phase précoce de RACS au niveau cérébral (22). Cette phase d'hyperhémie transitoire peut entraîner une hypertension intracrânienne qui semble être délétère pour le cerveau et donc pour le pronostic neurologique du patient après la réanimation d'un arrêt cardiaque (23).

Une **seconde phase** succédant à la phase d'hyperhémie va à l'inverse être une phase avec une augmentation des résistances cérébrales. Cette phase secondaire, appelée phase d'hypoperfusion cérébrale, dure entre 20 minutes et 12 heures suivant le RACS (24) et est due à un mécanisme de microangiopathie post-anoxique (24). Durant l'arrêt cardiaque, de micro-embolies se forment et vont venir obstruer le réseau de perfusion distal, ce qui va entraîner une augmentation des résistances cérébrales importantes. D'un point de vue métabolique, il apparaît que durant cette phase un puissant vasoconstricteur est libéré en grande quantité : l'endothéline-1 (ET-1) (25). Le modèle animal semble montrer que cette phase de vasoconstriction importante est délétère d'un point de vue du pronostic neurologique. Puisque, les rats qui se voient prétraités par un antagoniste aux récepteurs à ET-1 avant l'induction d'une ischémie cérébrale provoquée ont un meilleur devenir neurologique (25). Le modèle animal, de nouveau, permet de déterminer une diminution du débit sanguin cérébral (DSC) de 20 à 80 % durant cette phase (26).

Une **troisième et dernière phase** de retour à la normale, caractérisée par l'augmentation ou la stagnation du DSC (27,28), est observée dans les 12 à 72 heures qui suivent le RACS (24). Il a été démontré que les valeurs de l'entrée sont bien les mêmes pour les patients survivants ou non (29). Par la suite, durant cette troisième phase chez les patients survivants à un AC, les valeurs du DSC augmentent progressivement jusqu'à la 72ème heure. Chez les patients non-survivants, cette augmentation se fait de manière beaucoup plus importante (29), allant au-delà des capacités d'adaptation physiologique du DSC. Ce dépassement des capacités semble être dû à une diminution des résistances cérébrovasculaires liée à la perte du tonus vasculaire (29).

Durant la phase initiale post RACS, du fait du faible DSC, il existe une discordance entre l'offre et la demande en oxygène du cerveau. Durant cette phase d'inadéquation, une réduction du métabolisme cérébral a été démontrée aussi bien chez le modèle animal que chez l'homme (30–33). Il existe notamment une diminution significative de la teneur en PvCO₂ jugulaire après un AC, signe d'un métabolisme cérébral faible (34).

Il existe une autre différence majeure observée entre les populations survivantes et les populations non survivantes à un AC (29). Chez les survivants après une phase d'hypoperfusion et donc de ralentissement métabolique, la perfusion tend vers la normale, accompagnée d'une restauration du métabolisme. Cette augmentation est harmonieuse avec la récupération d'une activité neuronale normale pouvant être le signe d'un pronostic neurologique favorable. Par contre, chez les patients non-survivants ayant des valeurs de DSC au-dessus de la normale, l'extraction d'oxygène reste fortement réduite, évoquant un métabolisme ralenti et pouvant être le reflet de lésions neuronales importantes (34). Il existe donc un découplage du métabolisme et de la régulation du flux cérébral signe potentiel d'un pronostic neurologique sombre précocement.

6. Economie de santé

L'économie de santé est au centre des préoccupations du pouvoir politique et reste pour le soignant une donnée à prendre en considération s'il veut continuer à exercer dans un système de santé accessible au plus grand nombre et financé par l'État.

La Cour des Comptes, dans un rapport public de 2017 sur l'avenir de l'Assurance Maladie, exprime le fait que chaque prescripteur devrait se responsabiliser et être en possibilité de raisonner sa dépense de santé en fonction du bénéfice attendu pour le patient in fine, mais également de l'efficacité du soin ou du traitement initié (35).

Les coûts des soins apportés aux patients ayant un RACS sont de deux sortes, les coûts directs liés aux soins durant l'hospitalisation et les coûts indirects après la sortie d'hospitalisation. Les coûts indirects sont liés entre autres choses aux soins physiques, psychologiques, à la qualité de vie, à la capacité de retour au travail, aux aides techniques et financières. Ces coûts sont supportés par les États, les mutuelles et les particuliers. Pour la France, il est supporté pour une grande majorité par ce bien commun qu'est la Sécurité Sociale et donc par la société dans son entièreté.

Les malades ayant un RACS sont systématiquement hospitalisés dans des services de soins intensifs, la dépense pour les soins apportés durant l'hospitalisation est différente en fonction des pays, des services qu'ils soient universitaires ou non, de la complexité des soins apportés et de la durée de l'hospitalisation (36).

Différentes études menées aux Etats-Unis en 2000 et en Grande-Bretagne font état de 62 milliards de dollars américain (8 % du budget total de santé publique des Etats-Unis) (37) et de 675 millions de livres Sterling en Angleterre par an (soit 15 % du budget total de la santé outre-Manche) (38). Une étude française de 2011 estime les dépenses moyennes pour les prescriptions par patient et par hospitalisation en soin critique à 31.425 € (39), et conclut à

une méconnaissance des praticiens quant au coût réel des prescriptions. Pour la question plus précise des patients ayant un RACS des publications plus récentes estiment le coût de prise en charge hospitalière entre 50 000 € et 60 000 € pour les survivants que l'AC soit extra-hospitalier ou intra-hospitalier (40) (soit pour uniquement les ACEH, 4 % du budget annuel de l'Assurance Maladie en France).

Malgré l'intérêt de cette question et les spécificités du système de Sécurité Sociale, les données sur le sujet en France sont rares qu'il s'agisse des dépenses durant ou suivant l'hospitalisation pour un AC.

Les patients survivants d'un arrêt cardiaque et sortant vivants des unités de réanimation et de soins intensifs sont à l'origine d'un coût par année de vie gagnée pour la société liés aux soins qu'ils continuent de recevoir et aux aides versées quand il existe une incapacité fonctionnelle (50 % des cas à 1 an (4)). Une étude allemande (système Bismarckien comme le système français) estime le coût par année de vie gagnée à 10.107 € (41) et une fois ajusté à la qualité de vie estimée par questionnaire (capacité physique, douleur, état général, vitalité, interaction sociale, santé mentale) compris entre 9816 € /an et 14.487 € /an.

B. Echographie et doppler : généralités

1. Histoire

L'utilisation de la technique échographique, "voir" les structures avec les sons, remonte à la fin du 19ème siècle avec la création du sonar. L'utilisation civile commence dans les années 1920, où les cristaux piézoélectriques sont utilisés dans l'industrie de la métallurgie afin de rechercher des défauts dans les pièces métalliques (42).

La paternité de l'application des ultrasons dans le domaine médical est difficilement attribuable. Dans les années 1940, les frères Dussik (psychiatre et physicien) utilisent l'échographie à des fins diagnostiques, notamment à la recherche de tumeurs cérébrales (43). Au début des années 1950, John Wild, chirurgien anglais, détourne des outils échographiques militaires utilisés pour détecter les avions, les sous-marins et les bateaux adverses, à la recherche de tissus tumoraux au niveau du sein avant d'adapter ses recherches aux niveaux vaginal et rectal (44).

En 1958, Ian Donald, gynécologue écossais explore l'abdomen (45) et réalise notamment la première échographie obstétricale qui deviendra plus tard un examen de choix. L'échographie se réalise alors que le patient se trouve dans une baignoire jusqu'en 1963, date de l'invention du gel échographique à base d'eau. Cette technique baptismale est nécessaire de part le fait, que le coefficient de transmission de l'interface air/peau s'avère faible, ne permettant pas une transmission correcte des ondes sonores. L'immersion du sujet dans l'eau ou plus tard le gel échographique permet une transmission renforcée des ondes et l'obtention d'une meilleure image (42). En effet l'eau et/ou le gel à base d'eau ont une impédance voisine de celle des tissus humains.

Le Doppler transcrânien (DTC) est décrit pour la première fois dans les travaux d'Aaslid en 1982 (46), initialement réalisés en aveugle uniquement (sans échographie 2D pour repérer les vaisseaux) avec une sonde 2 MHz à émission pulsée. Les progrès de l'échographie doppler, le bidimensionnel, la couleur, permettent la visualisation en temps réel des structures vasculaires intracrâniennes avant de réaliser la mesure via le spectre doppler.

2. Description de la technique

Le doppler transcrânien est une technique de mesure des vitesses des éléments figurés du sang, non invasive et reproductible (47), qui repose comme son nom l'indique sur la technique du doppler.

L'échographie dite bidimensionnelle est réalisée grâce à une onde acoustique émise avec une certaine fréquence (en MHz), une longueur d'onde λ (mm), une intensité (W/m²) comme représenté sur la figure 5.

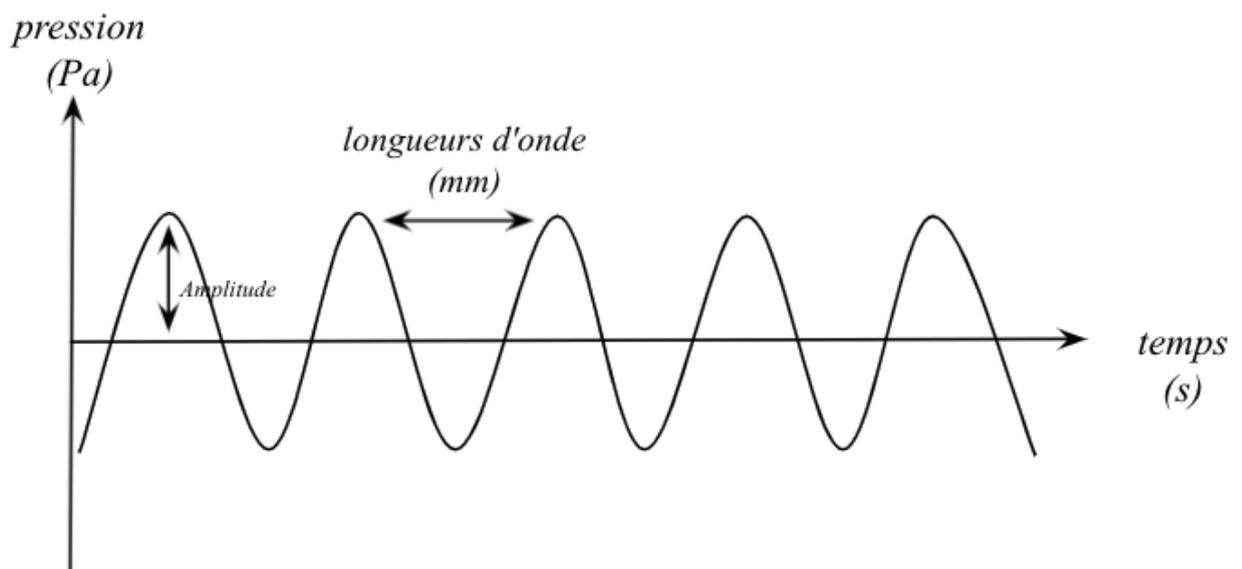


figure 5 : Onde acoustique

L'onde acoustique est émise par la sonde de l'échographe par effet piézoélectrique : des cristaux de céramique sont stimulés électriquement, se déforment et vibrent, produisant ainsi une onde acoustique. Cette onde acoustique se propage avec une vitesse ou célérité (c) dans les tissus vivants composés majoritairement d'eau, vitesse quasi constante aux environs de 1540 m/s (48) proche de celle dans l'eau.

L'onde, une fois dans le milieu, va rencontrer sur son passage différentes interfaces (paroi de vaisseaux, os, graisse etc...). Ces interfaces vont modifier sa trajectoire et sa fréquence, donnant naissance à deux faisceaux distincts. Sur la figure suivante on observe trois faisceaux : un premier émis par la sonde dit faisceau incident (i), un second réfléchi par l'interface qui va être reçu par la sonde (r), et enfin un dernier transmis au milieu (t), non capté par la sonde (figure 6) .

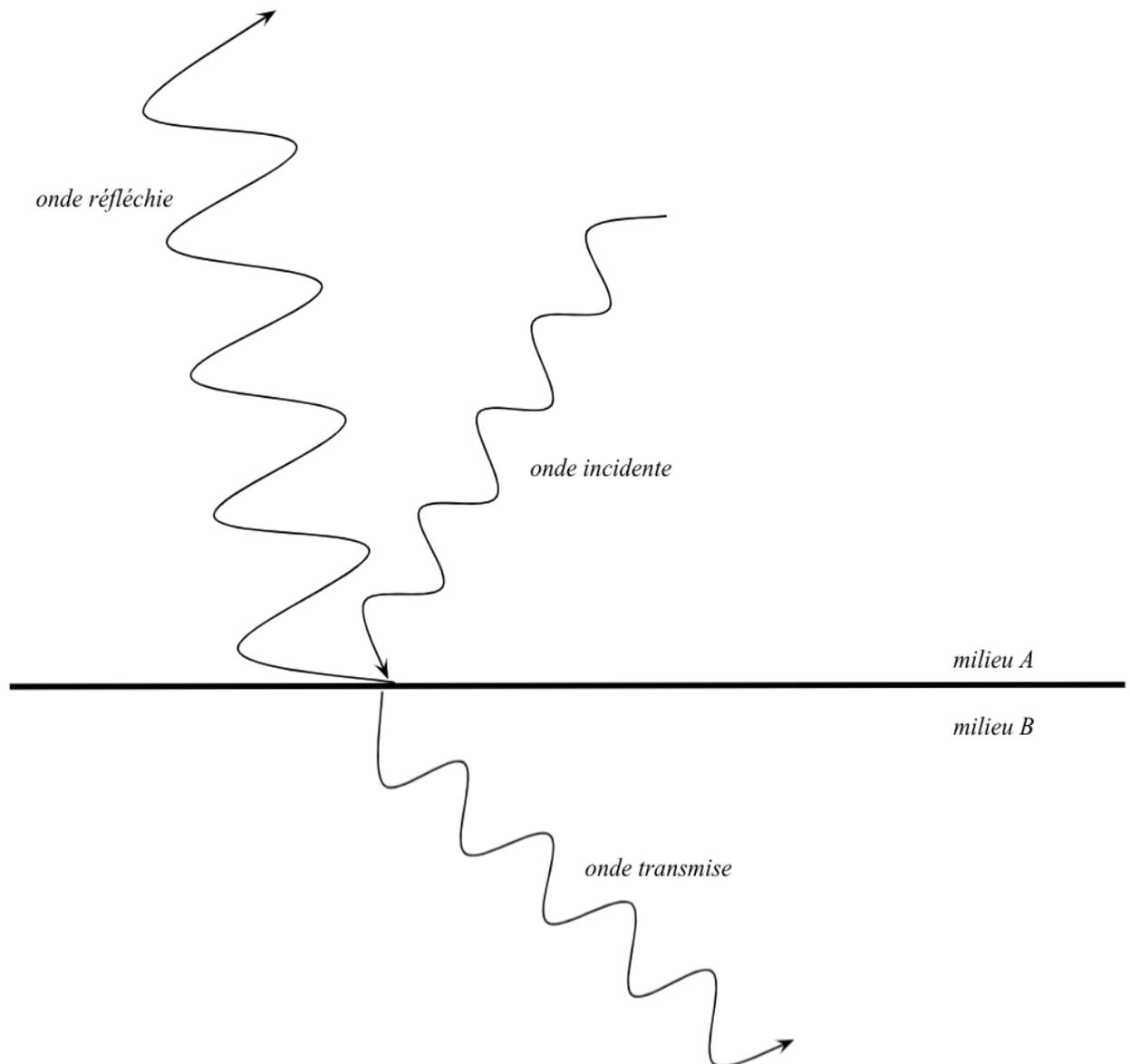


figure 6 : onde et interface

a) Doppler continu

Le doppler continu exploite la composante réfléchiée de l'onde via une sonde émettrice/réceptrice qui permet d'analyser la différence entre la fréquence de l'onde émise (f) et la fréquence de l'onde réfléchiée avec un décalage de fréquence (f').

La différence entre f et f' dépend de la vitesse d'écoulement (v) (celle du sang dans un vaisseau par exemple), du $\cos \kappa$ de l'angle entre le faisceau incident et l'axe de déplacement des éléments mesurés et de la célérité de l'onde dans le milieu (c) (figure 7).

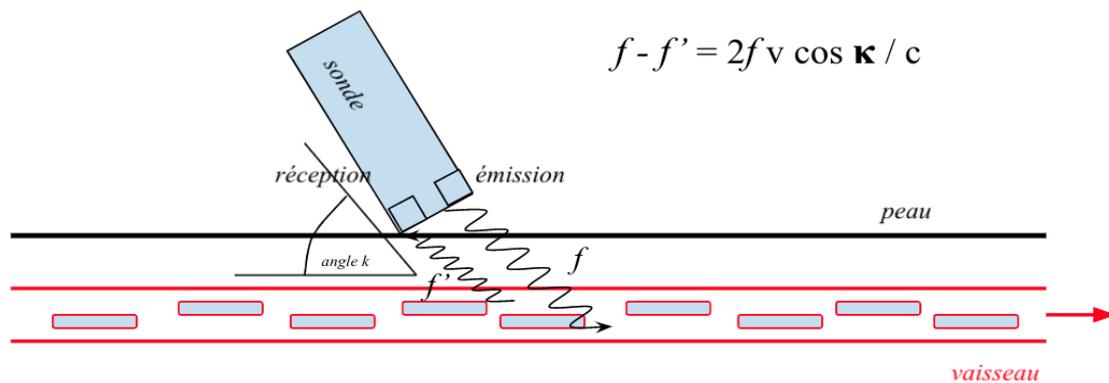


figure 7 : Doppler continu

Cette différence appelée décalage proportionnel ($f - f'$) (48), permet de déterminer le sens de déplacement des éléments faisant l'objet de la mesure par rapport à la sonde en calculant si la fréquence reçue est inférieure ou supérieure à la fréquence émise. Ce rapport est traduit par l'appareil en code couleur en mode doppler couleur ou doppler multipore superposant une image échographique bidimensionnelle avec un codage couleur en fonction de l'éloignement ou du rapprochement des flux par rapport à la sonde (figure 8).

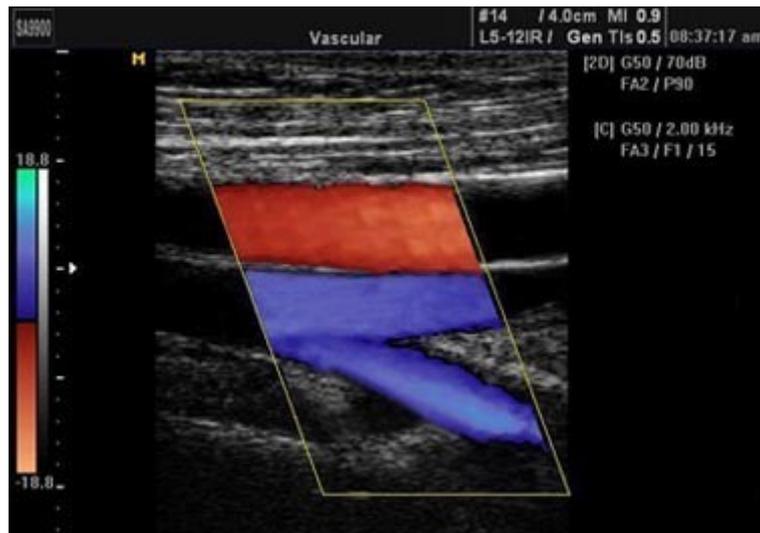


figure 8 : Doppler couleur

b) Doppler pulsé

Le doppler pulsé utilise le même principe que le doppler continu mais l'émission de l'onde acoustique se fait non plus de manière continue mais sur une courte durée à intervalle régulier (figure 9). Cet intervalle est appelé **PRF** (pulse repetition frequency) et s'exprime en KHz. L'émission est donc discontinue sur une fenêtre d'exploration définie dépendant de l'intervalle de temps de réception de l'émission réglé sur l'échographe. Ce "temps d'écoute" permet donc de définir une taille de fenêtre physique de mesure (48) (figure 10).



figure 9 : doppler pulsé

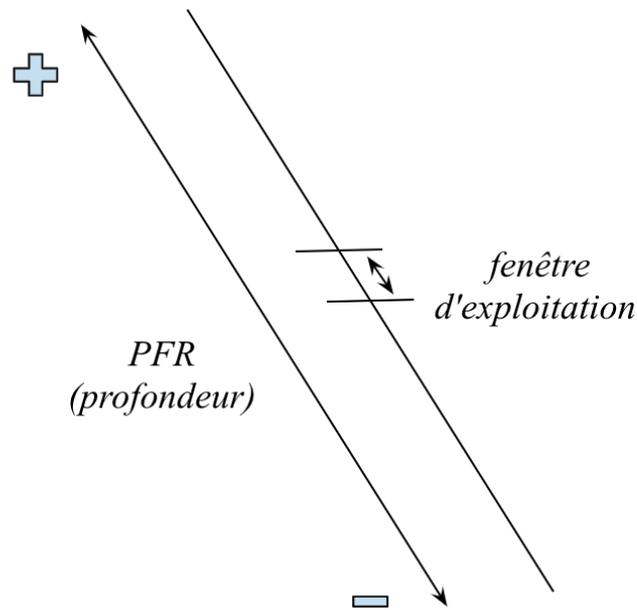


figure 10 : Doppler pulsé

C. Doppler transcrânien : généralités

1. Bases Anatomico-physiologiques

La vascularisation artérielle cérébrale se fait aux dépens des troncs supra-aortique (49). Elle est divisée usuellement en deux systèmes : le système carotidien et le système vertébrobasilaire. Ils forment à eux deux la circulation cérébrale par le biais du polygone de Willis décrit par Sir Thomas Willis en 1664.

Le **système carotidien** est formé par l'artère carotide commune qui naît du tronc artériel brachio-céphalique à droite et de la crosse de l'aorte à gauche. Elle chemine dans la gouttière carotidienne formée de la veine jugulaire commune et du muscle sterno-cléido-mastoïdien et donne naissance aux artères carotides internes et externes. La carotide interne est la seule des deux à assurer l'acheminement de sang au cerveau. Elle

pénètre la base crâne au niveau du rocher de l'os temporal, par le canal carotidien, chemine dans une portion intra-pétreuse suivant l'axe du rocher avant de sortir plus antérieure et plus médiane en intra crânien au niveau du foramen carotidien et de donner ses branches du polygone de Willis, les artères cérébrales antérieure et moyenne (49).

Le **système vertébro-basilaire** est composé de deux artères vertébrales qui naissent à la face antéro-supérieure des artères sous clavières. Elles cheminent le long de la colonne vertébrale, entre le sixième foramen transversaire jusqu'à l'Atlas avant de pénétrer en intracrânien via le foramen ovale où elles passent en avant du bulbe rachidien. Les deux artères droite et gauche fusionnent alors pour former le tronc basilaire (49).

La vascularisation de l'encéphale se fait depuis la base du crâne via le cercle artériel de la base ou polygone de Willis, ce réseau anastomotique artériel forme une sécurité permettant une reprise d'un territoire par un autre.

Il existe de multiples variantes anatomiques du polygone (50,51) puisque 15 à 20 % (52) des gens uniquement présentent un cercle "entier" comme décrit ci après. Il existe de nombreuses variations anatomiques physiologiques comme exposé dans la figure 11.

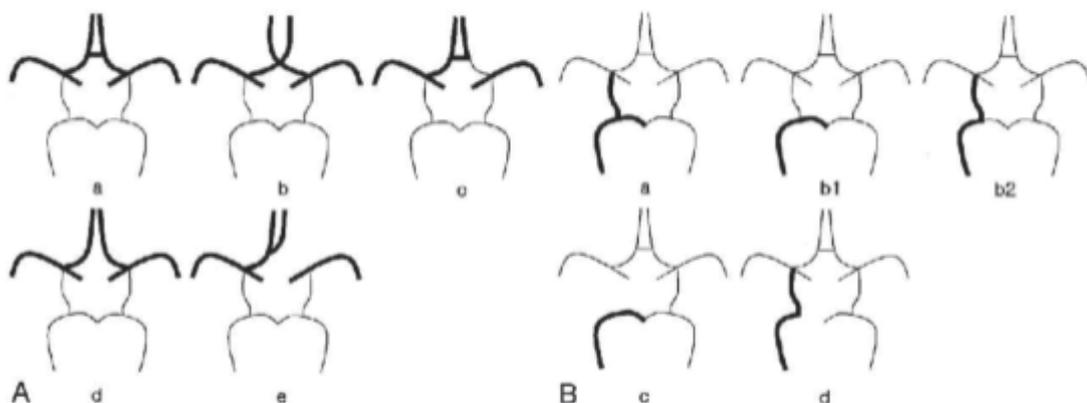


figure 11 : Variation anatomique du polygone de Willis (52)

Le polygone de Willis classique est constitué à partir des deux réseaux carotidien et vertébro-basilaire. La carotide interne donne naissance à l'artère choroïdienne antérieure, à l'artère cérébrale antérieure qui chemine en avant dans la scissure inter-hémisphérique et à l'artère cérébrale moyenne (ACM), une des branches les plus importantes de la carotide interne de par son diamètre et son volume (50), ainsi que l'artère cérébrale postérieure.

L'artère cérébrale moyenne (ACM) est classiquement décrite en quatre segments (figure 12 (49)) :

- segment basal ou M1 (flèche pleine),
- segment insulaire ou M2 (flèche pointillée),
- segment M3 operculaire
- segment M4 cortical



figure 12 : Vue artériographique d'une artère cérébrale moyenne gauche (49)

Le doppler transcrânien permet une étude anatomique des structures intra-crâniennes, ainsi que la mesure par effet doppler des vitesses de déplacement des globules rouges dans les vaisseaux du polygone de Willis.

2. Réalisation

La technique de mesure des vitesses de flux dans les artères intracrâniennes par voie échographique est proposée pour la première fois par une équipe suisse en 1986 (46), ils proposent alors la mesure des flux par doppler des artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures. La prise de mesure “moderne” se fait grâce à un repérage par échographie 2D classique auquel on adjoint le mode couleur afin de repérer l’artère étudiée et enfin la prise de mesures se fait par doppler en mode pulsé et les mesures par analyse spectrale du flux. Le doppler transcrânien est réalisé idéalement sur un patient allongé.

Les mesures se réalisent à travers la boîte crânienne via de multiples fenêtres osseuses. Même si 90 % des ondes ultrasonores émises vont être atténuées par l’os, cette atténuation est plus faible pour les ondes de basse fréquence (53). La sonde échographique de choix est la sonde basse fréquence (2 MHz) (46,54).

Il existe quatre fenêtres osseuses chacune permet la mesure (figure 13) (55) : les fenêtres temporale, occipitale, orbitale et submandibulaire, chacune permet un accès à différentes artères intra-crâniennes.

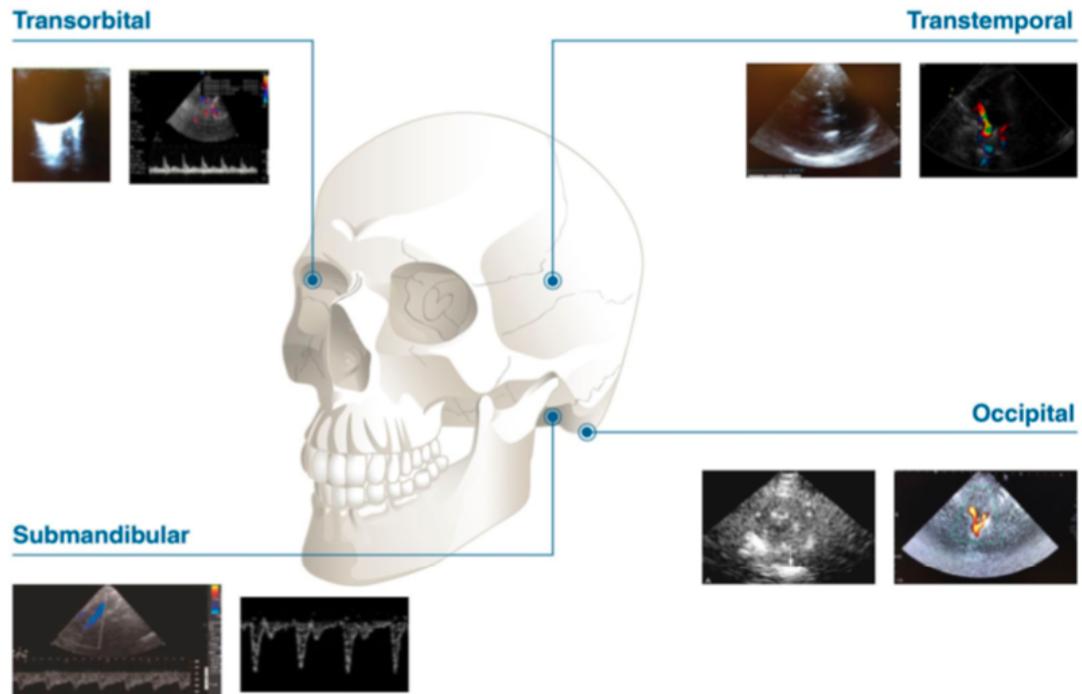


figure 13 : Représentation des fenêtres échographiques du doppler DTC (55)

A noter que la fenêtre temporale est une fenêtre de choix, elle est classiquement utilisée car elle donne accès à l'artère cérébrale moyenne. L'ACM présente l'avantage d'être perceptible sur une grande profondeur avec un angle entre la sonde et l'artère faible (54), limitant l'effet de l'angle d'insonisation exposé plus tard. Son flux représente 70 % du flux des carotides internes (56) faisant de l'ACM une candidate parfaite quant à l'appréciation du flux cérébral global par le DTC.

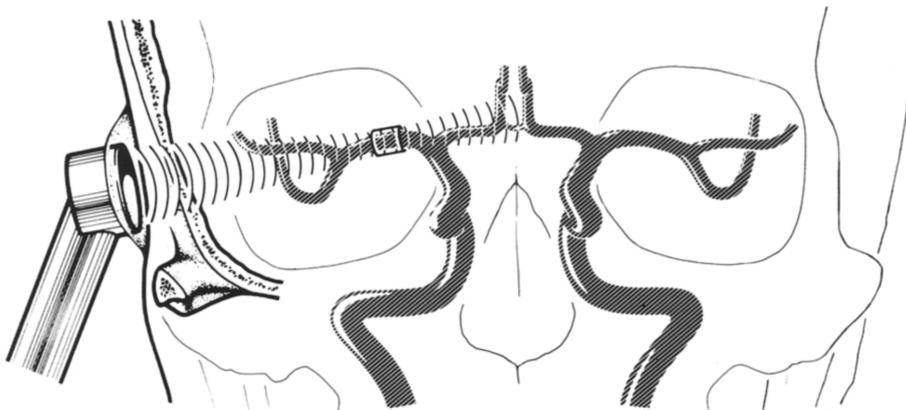


figure 14 : Représentation d'une échographie de l'ACM par la fenêtre temporale vue de face (46)

La fenêtre tempore se trouve dans l'axe entre le tragus en arrière et le bord externe de l'orbite en avant (figure 14 et 14bis) elle est divisée en trois segments : antérieur, moyen et postérieur. Le segment médian permet les mesures les plus proches des vitesses réelles puisque l'angle d'insonisation est quasi nul alors que le segment postérieur présente quant à lui l'avantage d'être le plus souvent présent dans l'ensemble de la population. Il existe cependant chez certains individus une fenêtre acoustique inadéquate ne permettant pas la prise de mesure.

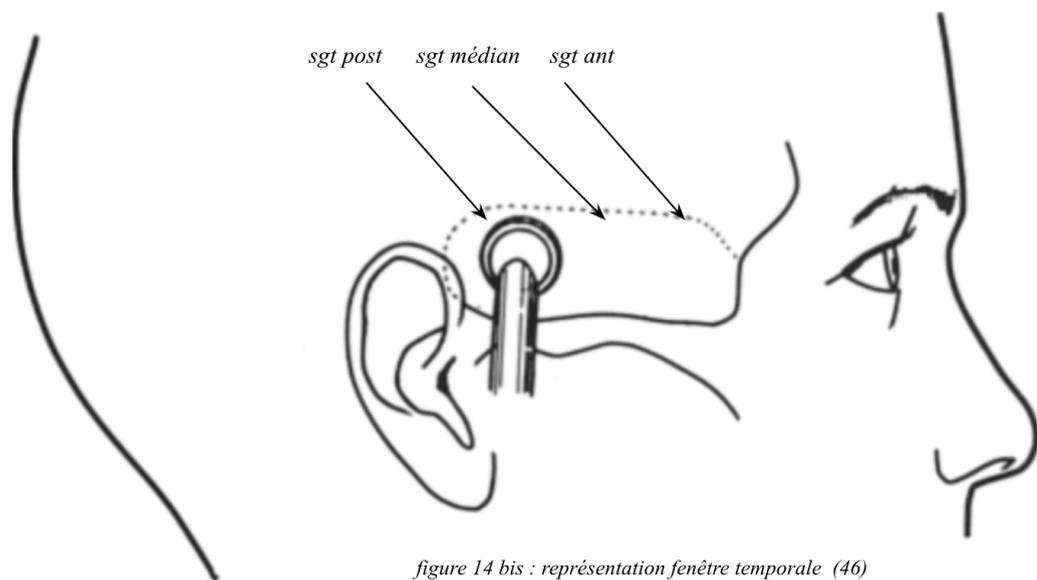


figure 14 bis : représentation fenêtre tempore (46)

Au niveau temporel, les études tendent à montrer que chez l'enfant cette fenêtre n'est absente que dans moins de 1% des cas (57). Chez l'adulte, il apparaît que la prévalence des fenêtres temporelles inadéquates est de 8.1 % dans la population générale (58). De plus cette prévalence tend à être largement augmentée chez les femmes et les patients âgés comme exposé dans la figure 15 (58).

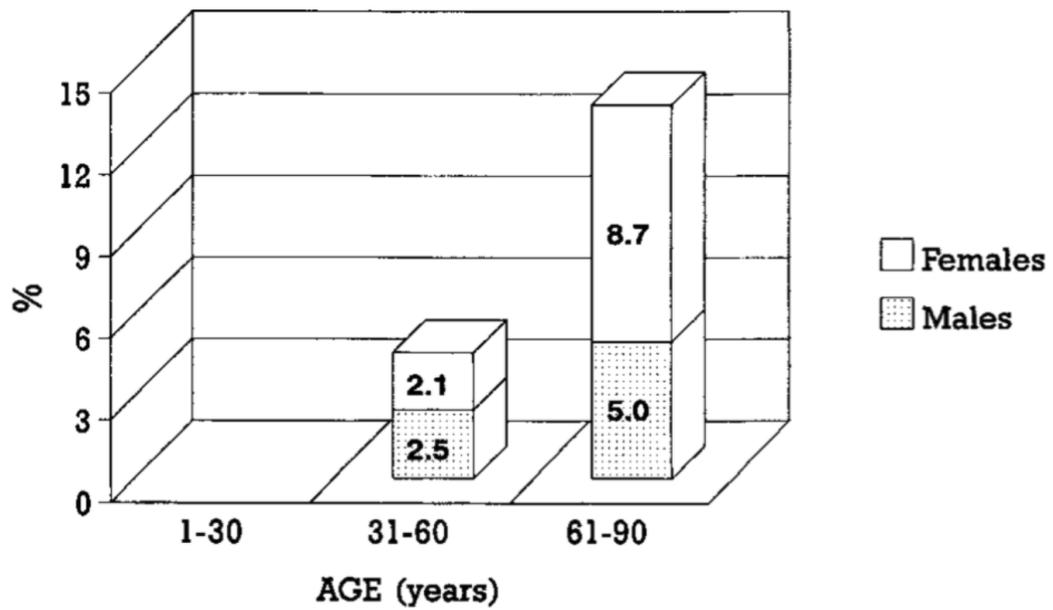


Figure 15 : Pourcentage de fenêtre temporelle acoustique inadéquates par genre et par groupe d'âge d'après Marinoni M.

Cette absence de fenêtre correcte semble être liée, après étude scanographique de la population, à la composition de l'os temporal, son épaisseur, sa densité osseuse (59). Certaines techniques comme l'échographie transcrânienne à code couleur avec contraste et l'échographie transcrânienne basée sur la puissance semblent permettre la prise de mesure chez les patients ne présentant pas de fenêtre acoustique temporelle au DTC classique (60).

Nous allons décrire les différentes étapes afin de réaliser les prises de mesures par voie trans-temporelle en les reprenant, telles qu'elles sont proposées par le Dr Andrei V. Alexandrov dans son ouvrage "Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment" (61) :

"Réglez la profondeur entre 50 et 56 mm (le point médian du segment M1 ACM a été établi à environ 50 mm de profondeur).

Placez la sonde en position au-dessus de l'arc zygomatique et la diriger légèrement vers le haut et en avant de l'oreille / fenêtre controlatérale. Trouvez n'importe quel signal de débit (fenêtre) et évitez les angulations trop antérieures et trop postérieures.

Trouvez un signal de flux dirigé vers la sonde qui ressemble à un flux ACM. Un flux ACM normal est une forme d'onde à faible résistance similaire au modèle de flux l'artère carotide interne (ACI).

En diminuant la profondeur, suivez le signal jusqu'au point clé distal M1 d'insonation sans perdre le signal. Souvent, un léger ajustement de l'angulation de la sonde est nécessaire.

Stockez le signal distal M1 ACM à 45 mm. Si des signaux bidirectionnels sont trouvés, enregistrez le signal de vitesse la plus élevée dans chaque direction (branches distales M1 – proximales M2).”(61)

3. Mesures obtenues

Le DTC permet donc le calcul des vitesses de déplacement des éléments figurés du sang dans les artères intracrâniennes. Le flux est représenté sous la forme d'un spectre de flux avec en abscisse le temps et en ordonnée la vitesse exprimée en cm/s (figure 16) (62). Cette présentation permet de relever les trois vitesses que sont : la vitesse systolique (Vs) correspondant à la systole cardiaque, la vitesse diastolique (Vd) correspondant à la diastole cardiaque et la vitesse moyenne (Vm) correspondant à l'aire sous la courbe entre Vs et Vd.

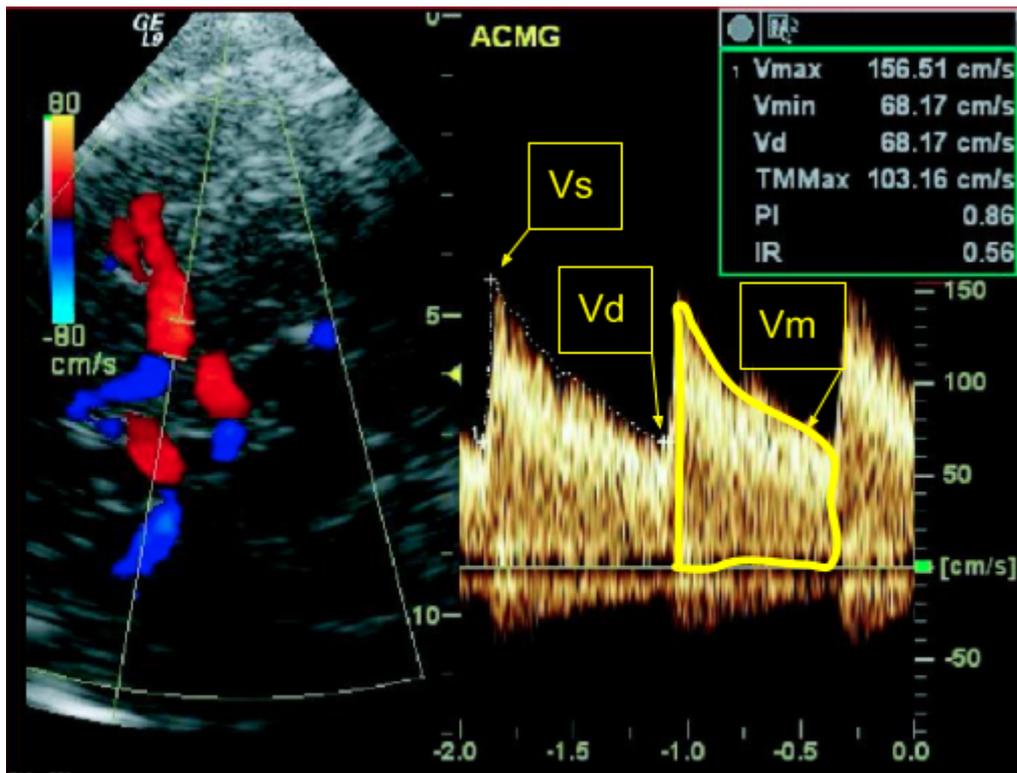


Figure 16 : Repérage en doppler couleur et Spectre du flux sanguin normal au niveau de l'artère cérébrale moyenne (ACM) (62)

La mesure du flux ou vitesse est fonction de deux paramètres majeurs que sont la fréquence d'émission et l'angle κ d'insonisation, angle entre le faisceau ultrasonique et le vaisseau objet de la mesure (63).

La fréquence de l'émission étant stable dans le temps, l'angle κ modifie la mesure tel que **Vitesse réelle = Vitesse mesurée x Cos κ** (54). Plus l'angle κ est proche de 0° (soit dans le même plan que le vaisseau), le **Cos κ = 1**, plus la valeur mesurée reflète la valeur réelle.

A l'inverse, si l'opérateur s'éloigne du 0° , pour se rapprocher du 45° (soit une mesure perpendiculaire au vaisseau), **Cos κ = 0,7** les mesures réalisées ne peuvent donc jamais souffrir de surestimation mais toujours de sous-estimation.

L'index de pulsatilité (IP) est utilisé afin de s'affranchir de cet angle d'insonisation (64) et d'obtenir un indice plus facile à interpréter en clinique courante. L'index de pulsatilité est calculé grâce aux vitesses systoliques et diastolique comme ci après :

$$IP = \cos \kappa (Vs - Vd) / \cos \kappa Vm$$

$$IP = (Vs - Vd) / Vm$$

Des études menées sur volontaires sains ont permis de mettre en place des abaques de normes pour chacune de ces mesures en fonction de l'artère, de la mesure, de l'âge etc...

(46,65). La figure 17 expose la variabilité de l'index de pulsatilité en fonction de l'âge.

Age	Combined Mean (SD)	Men Mean (SD)	Women Mean (SD)	Caucasian Mean (SD)	Non-Caucasian Mean (SD)
<30	.85 (0.13)	.89 (0.13)	.82 (0.13)	.85 (0.13)	.88 (0.13)
30-39	.80 (0.15)	.82 (0.13)	.79 (0.16)	.80 (0.13)	.80 (0.20)
40-49	.76 (0.10)	.80 (0.13)	.75 (0.09)	.77 (0.10)	.71 (0.10)
50-59	.80 (0.10)	.80 (0.08)	.80 (0.10)	.79 (0.09)	.83 (0.21)
60-69	.85 (0.10)	.79 (0.09)	.87 (0.09)	.85 (0.10)	.81 (-)
70-80	.95 (0.17)	.92 (0.23)	.97 (0.13)	.95 (0.17)	NA
<i>P</i> value	<.0001	.0316	<.0001	<.0001	.1644

Figure 17 : Index de pulsatilité de l'artère cérébrale moyenne en fonction de l'âge d'après Aaslid R

4. Interprétation des mesures et corrélation physiopathologique

Le flux de perfusion cérébrale comme celui du foie est un flux dit de basse résistance, en opposition au flux à direction des muscles striés présentant une résistance distale plus importante. La faible résistance distale se traduit par la persistance en diastole d'un flux de

perfusion avec une Vd qui reste plus positive contrairement aux flux musculaires (figure 18 (63)).

Cette persistance de flux diastolique met à disposition du cerveau une perfusion continue dans les situations physiologiques comme les brusques modifications tensionnelles au changement de position.

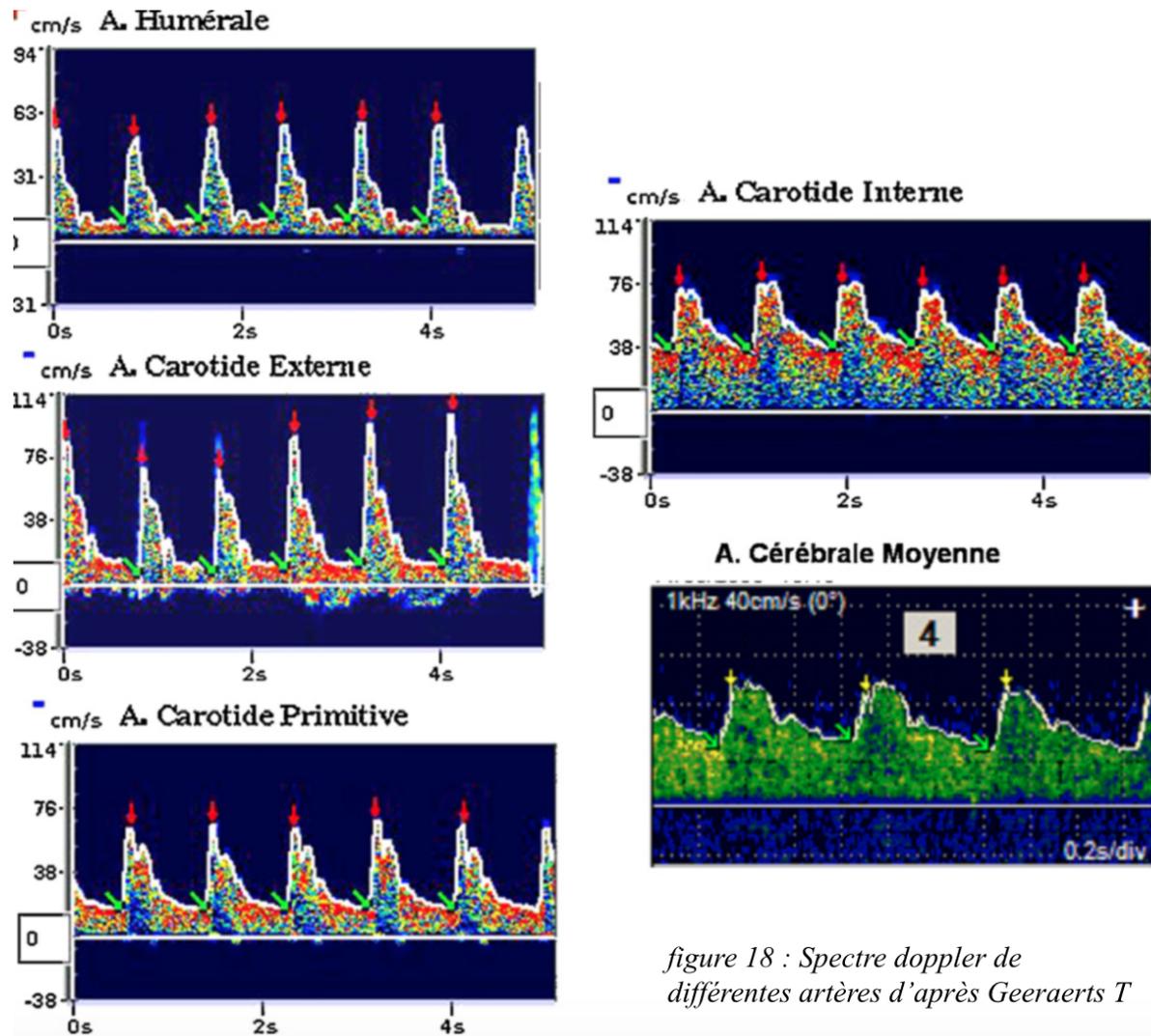


figure 18 : Spectre doppler de différentes artères d'après Geeraerts T

L'index de pulsatilité évolue à l'inverse de la Vd, plus la vitesse diastolique diminue, plus l'IP augmente. La vitesse diastolique dépend de la résistance vasculaire cérébrale (RVC), fonction de la section des artérioles par analogie avec la loi d'Ohm $U = R \times I$ comme exprimé plus haut.

Plusieurs paramètres vont modifier le flux, l'augmentation de la RVC par vasoconstriction (métabolique due à une hypocapnie par exemple ou mécanique par augmentation de la PIC due à un saignement), la modification de pression de perfusion cérébrale de cause hémodynamique. Cette vasoconstriction entraîne une augmentation de la RVC, donc une diminution de la Vd et une augmentation de l'IP à l'origine d'une diminution du DSC susceptible d'être à l'origine de phénomènes ischémiques.

A l'inverse, une diminution de la RVC par vasodilatation (due à une hypercapnie ou une anémie par exemple) entraîne une augmentation de la Vd et une diminution de l'IP.

Le profil des vitesses dépend aussi du diamètre de l'artère étudiée. Il est important de noter que la vitesse est un témoin indirect du débit (Q) et que des modifications locales de diamètre (S) peuvent perturber l'interprétation des résultats ($Q = V \times S$, dans un vaisseau cylindrique). Le vasospasme est l'exemple d'une constriction locale du gros tronc étudié provoquant des vitesses (V) très élevées par diminution de S pour un Q en général diminué. Le vasospasme, décrit dans les hémorragies méningées, est donc un piège classique d'interprétation du DTC comme index du DSC.

Par ailleurs, cette corrélation directe explorée par le DTC en fait un bon reflet du DSC (54) en dehors des situations de vasospasme, et l'IP un bon reflet de la PIC (66). Néanmoins, l'IP nécessite un flux pulsatile pour être interprété, excluant l'exploration à ce titre des patients sous techniques d'assistance extracorporelle ou extracorporel membrane oxygenation (ECMO) dont le flux circulatoire est non pulsatile (67).

Les différentes phases de perfusion cérébrale en cas de RACS décrites plus haut permettent une identification en fonction du profil de vitesse au DTC comme exprimé dans la figure 18 (68).

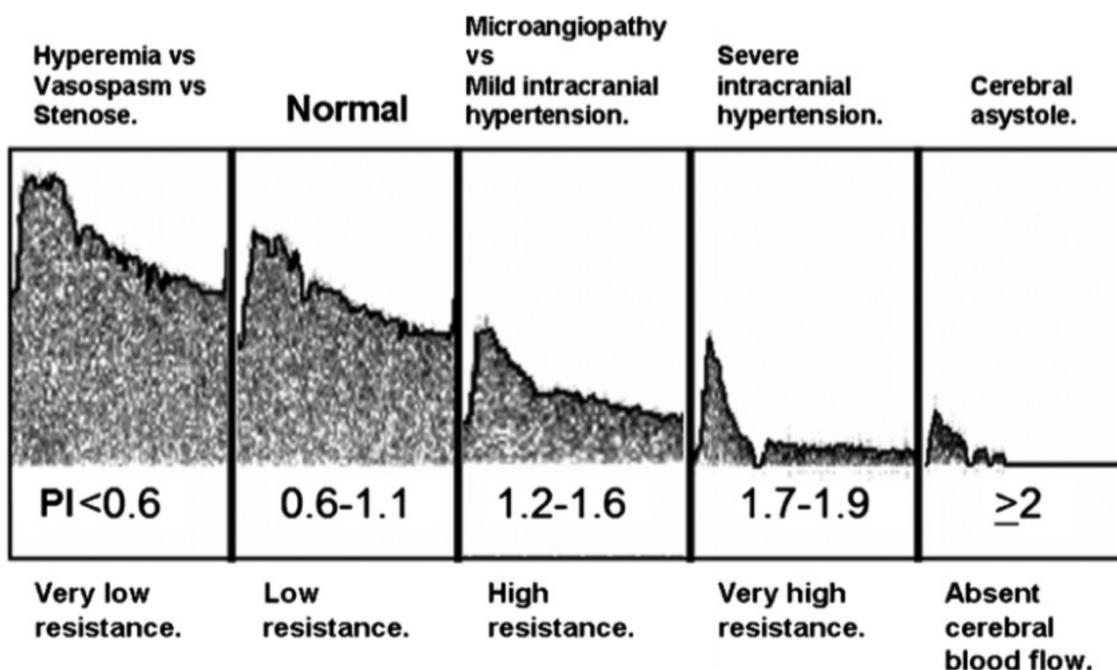


figure 18 : IP exprimé en fonction des phases de perfusion cérébrale suivant un RACS d'après Alvarez-Fernandez JA

5. Courbes d'apprentissage

Plusieurs études se sont intéressées à la courbe d'apprentissage du doppler transcrânien. Dans une étude réalisée par les équipes du SAMU 77 et du SAMU 91 (69) la capacité d'apprentissage à la réalisation d'un DTC est évaluée après qu'une formation théorique ait été dispensée sur 30 min à des sujets débutants qui ont chacun réalisé par la suite 10 DTC bilatéraux sur des volontaires sains. La mesure du temps de réalisation des trois différentes phases est effectuée (le temps de repérage de l'ACM, l'acquisition du spectre doppler et enfin l'obtention de l'IP). Les temps sont comparés et tendent à montrer qu'à partir

du sixième essai les temps moyens pour l'obtention de l'IP sont significativement inférieurs chez tous les opérateurs (figure 19) (69).

Le DTC semble donc être un examen d'apprentissage aisé avec une formation théorique rapide dont la répétition de 6 mesures après 30 min de formation permet l'obtention de résultats en moins de 2 min par fenêtre (droit et gauche).

De plus, d'autres travaux comparant des mesures effectuées par des internes de médecine d'urgence formés récemment au DTC et des seniors considérés comme référents montrent que les variations inter-individuelles semblent négligeables (70).

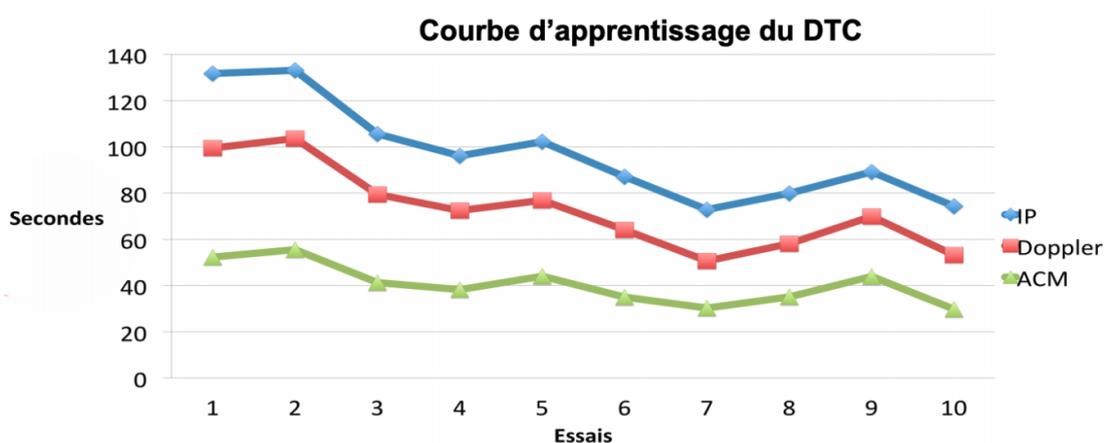


Figure 19 : Courbe d'apprentissage du DTC d'après l'étude de M.CORRE

D. DTC dans l'arrêt cardiaque

1. DTC et pronostic neurologique en France

La place du DTC dans l'évaluation du pronostic neurologique n'est pas encore établie en France.

Une étude française publiée en 2019 dans *Resuscitation* retrouvait une différence statistiquement différente de l'IP (1.12 vs. 1.49, $p = 0.01$) entre respectivement les patients

ayant un bon pronostic neurologique (score CPC à 1 et 2) et les patients avec un mauvais pronostic (score CPC entre 3 et 5) (71). L'étude s'intéressait aux patients adultes victimes d'un ACEH, ayant un RACS, comateux à leur arrivée à l'hôpital, hospitalisés en réanimation au CHU de Rennes. L'ensemble des patients de cette étude a bénéficié d'une hypothermie thérapeutique à 36°C.

2. DTC et état de mort encéphalique dans le monde

La confirmation paraclinique de l'état de mort encéphalique par DTC en cas de potentiel prélèvement d'organe n'est pas encore permis en France dans les textes réglementaires, l'examen de référence reste l'angiographie cérébrale réalisée avec un délai de 6 heures entre le diagnostic clinique et l'examen (72).

Le DTC permet pour le moment de réduire le délai diagnostic et donc d'éviter de potentielles pertes d'organes, en cas d'AC réfractaire ou de menace métabolique importante (73). En effet les équipes de réanimation en France répètent le DTC au lit du malade, jusqu'à obtenir des valeurs évoquant une absence de flux et donc la mort encéphalique ($IP > 2$) (71) avant de déplacer le patient afin de réaliser une angiographie cérébrale.

Dans le monde l'utilisation du DTC comme examen paraclinique permettant de faire le diagnostic d'état de mort encéphalique (EME) est pourtant bien établie. Aux Etats-Unis le DTC apparaît en troisième ligne après l'EEG et l'angiographie dans les recommandations de l'Académie Nationale de Neurologie. Ces recommandations se basent sur les travaux de Hassler et Feri qui montrent une sensibilité de 88% et spécificité de 98 % du DTC dans le diagnostic EME (74,75).

Une méta-analyse importante rassemble une partie des études où le DTC est comparé au test de référence avec une population estimée comme représentative et une description du protocole de l'examen suffisant pour être reproduit, et arrive également à des valeurs de sensibilité et de spécificité semblables (76).

Un consensus mondial valide le diagnostic de l'EME avec un protocole utilisant le DTC. Ce protocole propose de confirmer l'EME après la réalisation de deux examens séparés d'au moins 30 minutes, examen réalisé de manière bilatérale (77) .

E. Stratégie de pronostic neurologique & AC

1. Examen clinique

a) Réflexe pupillaire

Des études (78,79) montrent que l'absence de réflexe pupillaire, quand il est retrouvé immédiatement après le RACS, a une valeur pronostique très limitée d'un point de vue neurologique. Cependant quand cette absence de réflexe est bilatérale et se prolonge 72 heures après le RACS elle a valeur de mauvais pronostic neurologique. Que cette aréflexie soit constatée chez les patients en hypothermie thérapeutique ou non, elle a une VPP approchant les 100 % (80) avec une sensibilité faible (24% et 18% respectivement).

b) Réflexe cornéen

Le réflexe cornéen consiste en un clignement palpébral après une excitation douce de la cornée par activation de l'arc réflexe du trijumeau (81). Il est moins spécifique que le réflexe pupillaire dans le pronostic neurologique, lié aux effets plus importants des drogues de sédation et de curarisation avec une sensibilité qui reste faible (29 et 34 % chez les patients normothermes ou hypothermes) (80).

Les recommandations de la Société Européenne de Réanimation (79) proposent donc d'utiliser l'absence de réflexe pupillaire bilatéral ou de réflexe cornéen après 72h de RACS comme prédictif d'une issue neurologique défavorable. Par ailleurs, après la levée des sédations et de la curarisation, si l'abolition des réflexes cornéens reste présente, la probabilité de faux positif est moindre.

c) Réponse motrice

La réponse motrice à la douleur correspondant à un Glasgow moteur < 2 (82) chez les patients non soumis à l'hypothermie thérapeutique, à 72 heures d'un RACS, permet de prédire une issue neurologique défavorable avec une sensibilité de 74 % mais un ratio de faux positif élevé 27 % (80). Pour les patients en hypothermie, la réponse motrice étant affectée par la sédation et la curarisation des malades, l'utilisation de ce test paraît difficile.

Les recommandations de la Société Européenne de Réanimation (79) proposent chez les patients traités par hypothermie thérapeutique ou sédatisés d'utiliser la réponse motrice une fois les sédations levées. Si la réponse motrice reste défavorable, la probabilité de faux positif est moindre.

2. Myoclonies et clonies

Les myoclonies sont des mouvements de secousses involontaires liés à une alternance de contraction et décontraction musculaire. La durée de persistance des myoclonies définissant l'état myoclonique varie en fonction des études, mais les recommandations européennes proposent de définir un seuil de ≥ 30 min (79).

Les études montrent que la présence de secousses myocloniques, et non d'un état myoclonique persistant, dans les 72 heures qui suivent le RACS ne sont pas systématiquement associées à un mauvais pronostic (83). Mais un état myoclonique persistant

ayant débuté dans les 48 heures qui suivent un RACS est de mauvais pronostic neurologique qu'il s'agisse ou non de patients en hypothermie thérapeutique (84).

3. Potentiels N20

Les N20 sont des potentiels évoqués somesthésiques (PES), des tests neurophysiologiques permettant une évaluation fonctionnelle et quantitative du système nerveux central (85). L'enregistrement des PES est réalisé par stimulation électrique d'un nerf périphérique au niveau du seuil moteur, on obtient alors successivement différentes réponses dont les N20 sont le reflet de l'activité postsynaptique (86).

Chez les patients post-AC non traités par hypothermie thérapeutique, l'absence des PES N20 de manière bilatérale est prédictif, dès les 24 heures suivant le RACS, de la mort cérébrale ou d'un pronostic neurologique défavorable (CPC 4-5) avec un taux de faux positifs quasi-nul (87). Les résultats sont comparables chez les patients en hypothermie thérapeutique et après 72 heures de RACS (88).

4. Electro-encéphalogramme (EEG)

a) Aréactivité EEG

Chez les patients en état comateux post-AC, l'absence de réactivité de fond sur le tracé EEG est associée à un pronostic neurologique défavorable, que la mesure soit réalisée précocement durant la phase d'hypothermie thérapeutique (89) ou durant la phase de réchauffement (90). Cependant, l'absence de réactivité à l'EEG est limitée par une interprétation non quantitative et dépendant de l'opérateur (79).

b) Statut épileptoïde

La définition de l'EME est classiquement défini en clinique par une crise d'épilepsie durant plus de 30 min ou se répétant sans reprise de conscience inter-crisis pendant plus de

30 min (91). Cependant les études portant sur l'EME et le pronostic neurologique ont des définitions disparates, elles montrent que les patients présentant une activité épileptiforme prolongée pendant ou après l'hypothermie thérapeutique ont un pronostic neurologique sombre (92,93).

c) Microvoltage EEG

La Société Américaine de Neurophysiologie propose une standardisation de la terminologie de l'EEG dans laquelle le microvoltage est défini par des voltages inférieurs à 20 μ V (94).

Les études montrent que le microvoltage mesuré à l'EEG chez les patients traités ou non par hypothermie thérapeutique est un signe de mauvais pronostic neurologique (87,90) mais la valeur prédictive des études est faible, en effet l'amplitude du voltage pourrait dépendre de facteurs confondants comme les médicaments, la température, les conditions de réalisation de l'examen (conductivité cutanée, réglages, etc...) (79).

d) Burst suppression

La Société Américaine de Neurophysiologie propose une standardisation de la terminologie de l'EEG dans laquelle il est défini la burst suppression comme plus de 50% de l'enregistrement EEG constitué de périodes d'EEG avec une tension inférieure à 10 microVolts, avec des salves alternées (94).

Les recommandations (95) sont claires sur le fait que l'utilisation de l'EEG dans le pronostic neurologique doit être utilisé uniquement en combinaison avec d'autres prédicteurs, Par manque de standardisation, le grand nombre de facteurs confondants peut interférer dans les résultats de l'examen.

5. Biomarqueurs

Les biomarqueurs sont des protéines qui sont relarguées par les cellules constituant le tissu nerveux lors d'une anoxie-ischémie tissulaire. La Neuronal Specific Enolase (NSE) est libérée par les neurones, la protéine S100B par les cellules gliales. Dans le pronostic neurologique elles présentent l'avantage que leur concentration sanguine n'est pas influencée par les drogues de sédation ou de curarisation.

Leur désavantage majeur repose sur des seuils difficiles à poser, leurs variables continues ne permettant pas de répondre à une question dichotomique. La variabilité des seuils peut être due aux méthodes de mesure hétérogènes mais également de multiples sources extra-neuronales comme la lyse de cellules adipeuses ou de tumeurs neuroendocrines par exemple.

a) NSE

Des études proposent chez les patients en hypothermie thérapeutique (96,97) ou non (83,98), des valeurs seuils à différents moments de la prise en charge, définies comme étant de mauvais pronostic neurologique. Ces valeurs seuils sont plus discriminantes entre 48 et 72 heures suivant le RACS (95).

b) S-100B

Les études sur le dosage de la protéine S-100B dans le pronostic neurologique sont plus rares. Elles proposent également différents seuils très variables à différents moments post RACS (96).

6. TDM cérébrale

Le scanner cérébral est un examen de routine chez les patients victimes d'AC puisque faisant partie intégrante de la démarche étiologique (afin d'éliminer une cause cérébrale comme l'hémorragie méningée). Par ailleurs l'anoxie-ischémie provoquée par l'AC se traduit par un oedème entraînant une diminution de la profondeur des sillons cérébraux (99) ainsi qu'une dédifférenciation de la matière grise (MG) et de la matière blanche (MB) par atténuation de l'interface entre celles-ci en raison de la chute de la densité de la matière grise (100–102).

Les études montrent qu'un rapport MG/MB appelé Grey White Ratio (GWR) inférieur à 1.12 est synonyme de mauvais pronostic neurologique (103,104).

7. IRM cérébrale

L'imagerie à résonance magnétique (IRM) cérébrale est un examen qui présente une définition nettement plus importante que le scanner cérébral et par conséquent une meilleure sensibilité dans le pronostic neurologique d'un AC. Les tissus en souffrance post-anoxique apparaissent comme hyperintenses en diffusion. Le pronostic neurologique se mesure via un coefficient de modification de cette diffusion dans les 3 à 5 jours post-RACS au niveau de la corticale et dans les 6 à 8 jours dans la sous-corticale (95). Des séquences plus récentes d'imagerie peuvent être utilisées, elles sont dites de "tenseur de diffusion" ou IRM "quantitative" (105). Cependant l'IRM reste un examen difficile à réaliser chez un patient instable puisque de longue durée, avec de multiples contre-indications.

8. Hypothermie thérapeutique

L'hypothermie thérapeutique (HT) est utilisée, entre autres, comme une technique de neuroprotection chez les patients admis pour AC en unité de soins intensifs. L'hypothermie

thérapeutique consiste en l'abaissement de la température corporelle d'un patient pour une durée prolongée.

Le cheminement scientifique de l'hypothermie thérapeutique trouve sa naissance dans les années 50 (106). Le postulat initial part du fait que l'HT diminue la vitesse des différents processus biochimiques (actions des enzymes par exemple) entraînant une diminution de la consommation en énergie et en oxygène associée à une diminution de la production en CO₂.

Des études plus récentes tendent à montrer que l'effet protecteur de l'HT sur l'ischémie cérébrale est liée à la diminution de la production en acides aminés excitateurs comme les glutamates au niveau de la zone d'ischémie, permettant une stabilisation des membranes cellulaires et une diminution de l'apoptose (107). Il apparaît également une diminution des phénomènes inflammatoires locaux, notamment dans la phase post-ischémique, par diminution de la production de radicaux libres (108).

Des études ont permis de confronter ces études princeps à la clinique. Une première, publié en 2002 a montré que les malades ayant bénéficié d'une HT modérée (32-34 °C) initiée dans les 2 heures qui suivent le RACS pour une durée de 12 heures, chez les patients admis pour un ACEH avec un rythme choquable uniquement, ont une survie supérieure avec des fonctions neurologiques "normales" (permettant un retour à domicile ou une hospitalisation en SSR) par rapport aux patients traités par normothermie (109). Une seconde étude plus récente s'intéresse quant à elle aux patients admis pour ACEH avec un rythme non choquable dont la méthodologie est similaire (un groupe hypothermie modérée 33°C pendant 24 heures versus un groupe normotherme). Il existe une différence significative des survies en bon état neurologique (CPC 1 ou 2) en faveur du groupe traité par HT, sans différence sur la mortalité globale (110).

Différents moyens sont mis en œuvre afin d'atteindre la température souhaitée, en trois phases, par analogie à l'anesthésie, que sont l'induction, le maintien et le réchauffement (111).

9. Le score CPC

Le score CPC ou Cerebral Pronostic Category (figure 20) permet de classer les patients victimes d'une lésion cérébrale en 5 catégories allant de CPC 1 à 5 qui définissent différents états : décès, état végétatif persistant, incapacité grave, incapacité modérée et bonne récupération.

Cette échelle prend en compte à la fois le handicap mental et le handicap physique associés à l'incapacité sociale au décours d'une lésion cérébrale y compris après un arrêt cardiaque (82).

<i>Cerebral Performance Category (CPC)</i>
1 - Good cerebral performance: conscious, alert, able to work, might have mild neurologic or psychological deficit;
2 - Moderate cerebral disability: conscious, sufficient cerebral function for independent activities of daily life, able to work in sheltered environment;
3 - Severe cerebral disability: conscious, dependent on others for daily support because of impaired brain function, ranges from ambulatory state to severe dementia or paralysis;
4 - Coma or vegetative state: any degree of coma without the presence of all brain death criteria. Unawareness, even if appears awake (vegetative state) without interaction with environment; may have spontaneous eye opening and sleep/awake cycles, cerebral unresponsiveness;
5 - Brain death: apnea, areflexia, EEG silence, etc.

Figure 20 : Score CPC, d'après JENNETT & AL

II. L'étude DTC AC

A. Rationnel de l'étude

L'arrêt cardiaque (AC) représente un problème majeur de santé publique, avec une incidence annuelle en France d'environ 50 000 victimes (3) . En cas de récupération d'une activité circulatoire spontanée (RACS), les patients sont admis le plus souvent en réanimation

ou dans les services d'accueil des urgences (SAU). Au sein du Pôle de Réanimation du CHU de Lille, entre 2018 et 2020, ce sont 800 patients qui ont été admis dans les suites d'un AC.

En raison des lésions cérébrales induites par l'arrêt circulatoire, le pronostic des patients est essentiellement dépendant de la récupération neurologique. En effet, environ 2/3 des patients admis en réanimation dans les suites d'un AC (quelle qu'en soit l'étiologie responsable) décèdent des suites de ces lésions cérébrales ischémiques, appelées dans la littérature "hypoxic-ischaemic brain injury" ou "HIBI", contre « seulement » 20% dans les suites d'une défaillance multiviscérale ou d'un état de choc réfractaire (112,113). Plus précisément, parmi ces patients, la majorité décède dans les suites de mesures de limitation et arrêt des thérapeutiques actives, en raison d'un pronostic neurologique sombre (114,115). En France, pour les arrêts cardiaques extra-hospitaliers le CPC (Cerebral Performance Category) à 90 jours de bon pronostic (CPC 1-2) représente entre 10 et 35% (71,116) pour les AC survenant devant témoin.

B. Limites des stratégies de neuropronostication

Comme exposé plus haut dans ce travail, en dehors des mesures thérapeutiques encore débattues dans la littérature comme la réalisation d'une hypothermie thérapeutique pour les rythmes choquables (109) ou non choquables (110), la prise en charge repose essentiellement sur une évaluation multimodale du pronostic neurologique, dans l'objectif de ne pas réanimer certains patients avec une obstination déraisonnable (117).

Une importante revue de la littérature, publiée en 2018 dans *Critical Care*, a permis la rédaction d'un arbre décisionnel (figure 21) (95). Cet arbre décisionnel fait suite notamment aux recommandations formalisées d'experts européens publiées en 2015 (79), et reconduites sans changement dans l'algorithme présenté en 2021 (118).

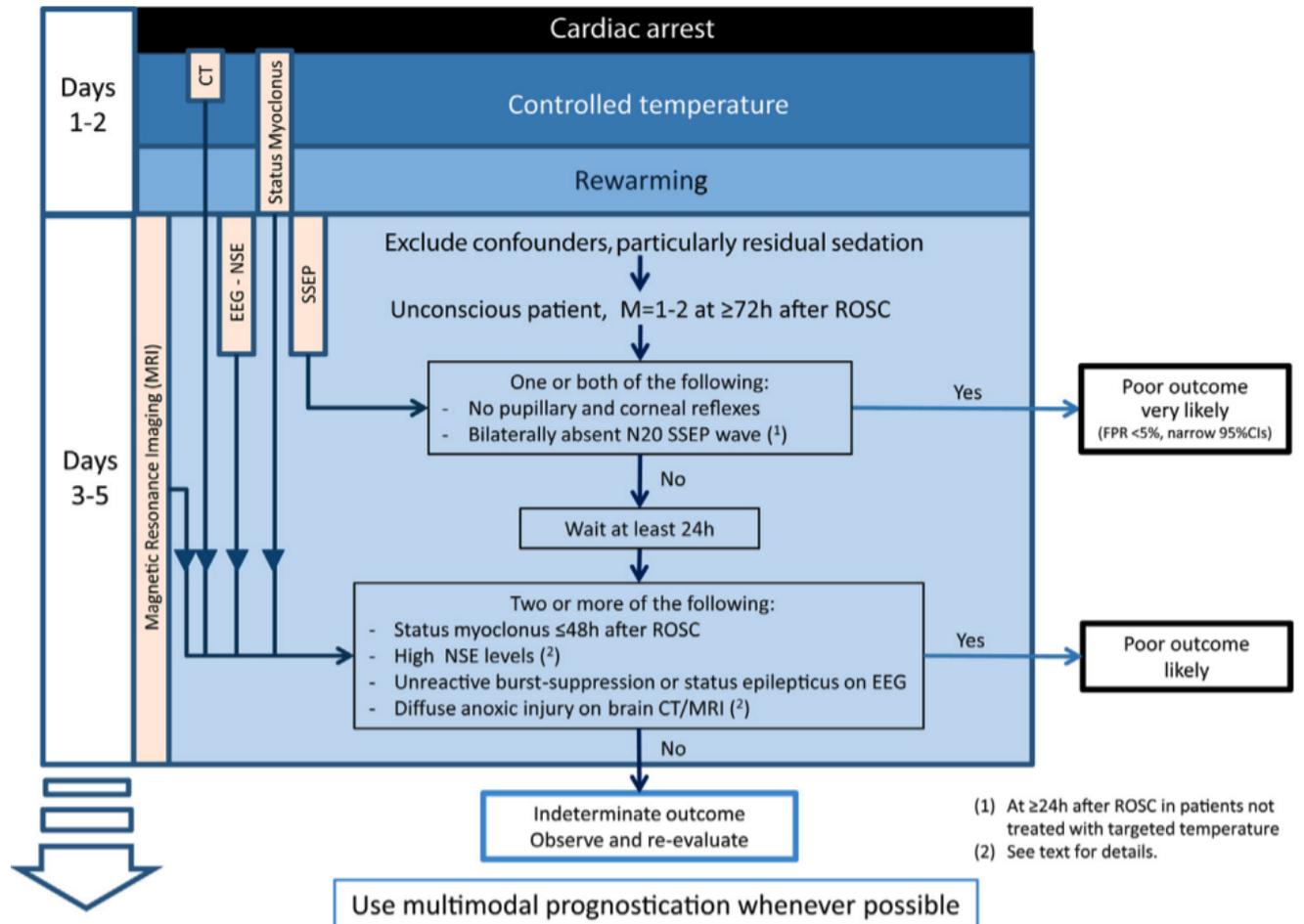


figure 21 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du pronostic neurologique dans les suites d'un ACR, d'après Sandroni et al (79)

Dans cet algorithme, il est intéressant de constater qu'il existe une fenêtre de 48-72h pendant laquelle les cliniciens n'ont pas (ou peu) la possibilité d'évaluer le pronostic neurologique. Cependant, certains éléments anamnestiques sont récupérés notamment dans le dossier RéAC remplis par les urgentistes sur les lieux de prise en charge extra-hospitalière (durée de l'arrêt circulaire complet appelé No Flow, durée de moindre perfusion cérébrale pendant la réanimation cardiopulmonaire appelée Low Flow, antécédents du patient, type d'AC notamment hypoxique, mydriase bilatérale aréactive en l'absence de facteurs confondants, etc...) (Annexe 1). Le dossier RéAC permet d'initier une stratégie de pronostic neurologique sans qu'un examen précoce puisse être réalisé.

Cette absence d'évaluation précoce (< 48h) est en partie liée à l'impact des éléments thérapeutiques (neurosédation profonde et hypothermie thérapeutique) sur les éléments pronostiques. Parmi les éléments figurant dans l'algorithme, seuls le dosage plasmatique des biomarqueurs (NSE en première ligne) et la TDMc semblent peu impactés par ces éléments. Cependant, chacun de ces deux examens possède d'importantes limitations ne permettant pas aux cliniciens une évaluation complète pendant ces 48-72 premières heures :

- Le dosage plasmatique des NSE n'est probablement pas assez spécifique. En effet, même si les patients décédés ont des dosages plasmatiques de NSE significativement plus élevés que les survivants dans plusieurs études, il n'existe aucun cut-off clairement établi dans la littérature. Celui de 33 µg/L utilisé pendant de nombreuses années (alors que la prise en charge standardisée ne comprenait pas d'hypothermie thérapeutique) possède un taux de fausse positivité allant de 7 à 30% ne le rendant pas utilisable en pratique courante de manière isolée (83,98). La dimension temporelle est également importante car l'hypothermie thérapeutique modifie la cinétique de libération de cette enzyme. De nouvelles valeurs cut-off ont donc été approchées par certaines équipes ; valeurs évoluant en fonction du temps et de la température cible (96,119).
- La TDM cérébrale permet la recherche de dé-différentiation via un GWR diminué (101,102). Cependant, la sensibilité de ce ratio n'est pas excellente car il faut un œdème cérébral majeur pour entraîner ces modifications structurelles. Par ailleurs, la valeur cut-off du GWR varie en fonction du délai de réalisation de l'examen (101,104). Enfin, aucune recommandation ne définit clairement l'endroit exact où effectuer ces mesures (118). La TDMc semble donc essentiellement utile à la recherche d'une cause intra-crânienne à l'AC.

C. “48 heures fondamentales”

Il existe donc une période de 48 heures à la phase initiale de la prise en charge où le clinicien ne dispose que de peu d'éléments clinique, ou paraclinique, prédictifs de l'état neurologique de son patient. Pourtant, cette période des 48 premières heures est fondamentale à deux niveaux :

- Pour les familles tout d'abord. L'enjeu des entretiens initiaux avec la famille est d'exposer le tableau clinique présenté par leurs proches. Cependant, l'un des problèmes rapidement soulevés par les familles est celui du pronostic neurologique. Face à l'incertitude des soignants, les familles souffrent d'un stress aigu. Il semble donc fondamental de poursuivre l'exploration du pronostic neurologique dans cette fenêtre très précoce des 48 premières heures.
- Pour les patients ensuite. La prise en charge réanimatoire est une épreuve difficile pour les patients ; à la fois en termes de stress psychologique et de contraintes physiques ; et ce malgré les progrès effectués du « mieux vivre la réanimation » (120). La constatation précoce d'éléments péjoratifs pourrait inciter à ne pas mettre en œuvre des techniques jugées déraisonnables (118).

D. Matériel et méthode

1. Thèse et étude DTC AC

Ce travail de thèse a été mené à travers une revue de la littérature afin de construire une bibliographie la plus exhaustive possible dans la construction du protocole et de la méthode de celui-ci. Le corps de cette bibliographie est bâti autour de l'article découlant de la seule étude française réalisée sur le sujet par l'équipe de Rennes (71) ainsi que des différents

articles en référence dans cette publication. Les recherches ont été effectuées via les sites de référencement que sont PubMed & Google Scholar. La bibliographie a été colligée via Zotero le logiciel de référence en libre accès sur internet.

2. Objectifs de l'étude et critères d'évaluation

a) Objectif principal

Évaluer, chez les patients admis pour AC avec un RACS, la capacité de l'index de pulsatilité [mesuré entre H6 et H24, valeur moyenne de trois mesures successives (T1)] à prédire un pronostic neurologique défavorable à 90 jours du RACS

Critère de jugement principal :

Aire sous la courbe ROC (AUC) de l'index de pulsatilité à T1 pour différencier les patients avec et sans pronostic neurologique défavorable à 90 jours défini par un CPC ≥ 3 .

b) Objectifs secondaires

Objectif secondaire n° 1 : Évaluer, chez les patients admis pour AC avec un RACS, la capacité de l'IP dans les premières 72 heures de la prise en charge thérapeutique pour prédire un pronostic neurologique défavorable à 90 jours du RACS.

Critère de jugement pour l'objectif secondaire n° 1 :

AUC de l'index de pulsatilité mesuré entre H24 et H48 (moyenne de 3 mesures, temps T2) et AUC de l'IP mesuré entre H48 et H72 (moyenne de 3 mesures, temps T3) pour différencier les patients avec et sans pronostic neurologique défavorable à 90 jours du RACS défini par un CPC ≥ 3 .

Objectif secondaire n° 2 : Évaluer l'intérêt des autres données fournies par le DTC à T1, T2 et T3 pour prédire un pronostic neurologique défavorable à 90 jours du RACS

Critère de jugement pour l'objectif secondaire n° 2:

Pronostic neurologique défavorable à 90 jours défini par un CPC \geq 3 et les données fournies par le DTC à T1, T2 et T3:

- Velocités systoliques (cm/sec) de l'ACM droite et de l'ACM gauche
- Velocités diastoliques (cm/sec) de l'ACM droite et de l'ACM gauche
- Velocités moyennes (cm/sec) de l'ACM droite et de l'ACM gauche

3. Population concernée

a) Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude seront des patients admis pour AC, avec récupération d'une activité circulatoire spontanée (RACS) et présentant les caractéristiques suivantes :

- RACS depuis \geq 6 heures et $<$ 24 heures
- PaCO₂ comprise entre 35 et 45 mmHg au moment du T1
- PaO₂ $>$ 30 mmHg
- PAM \geq 65 mmHg au moment du T1
- T° \geq 33°C au moment du T1
- Hématocrite $>$ 20 %
- Patient majeur

b) Critères d'exclusion

Les patients ne seront pas inclus dans cette étude si ils présentent les caractéristiques suivantes :

- Patient mineur
- Patient sous protection juridique
- Femme enceinte
- AC secondaire à un traumatisme
- AC de cause cérébrale (accident vasculaire cérébral dont hémorragie sous arachnoïdienne)
- PaCO₂ < 35 mmHg ou > 45 mmHg au moment du T1
- T° < 33°C au moment du T1
- PAM < 65 mmHg au moment du T1
- Pas de RACS : AC sous assistance circulatoire ou planche à masser
- Pathologies neurologiques invalidantes pré-existantes : AVC séquellaire / CPC \geq 3 avant AC
- Refus de participation exprimé par la famille
- Absence de couverture sociale
- Non recueil du critère de jugement principal
- Impossibilité de réaliser le DTC (patient anéchogène par exemple)

c) Justification des critères d'inclusion et exclusion

En plus des critères classiques de recherche clinique en France comme l'exclusion des patients mineurs, des femmes gestantes, des patients sous protection juridique, des refus

d'inclusion nous justifions ici via le travail bibliographique certains des critères cliniques pouvant influencer les résultats de l'étude DTC AC.

Les patients inclus doivent présenter un RACS depuis plus de 6 heures et moins de 24 heures, en effet l'essence même de ce protocole étant de proposer un seuil d'IP via une mesure précoce (mesure T1 réalisée entre H6 et H24).

La PaCO₂ doit être comprise entre 35 et 45 mmHg au moment du T1. En effet la capnie affectant profondément le tonus vasculaire cérébral (12) et donc le DSC, une hyper ou hypocapnie entraînera une modification des vitesses de déplacement des éléments figurés du sang induisant une modification des vitesses systolique et diastolique qui pourrait entraîner une surestimation ou à l'inverse une sous-estimation à tort de l'IP sans rapport avec le pronostic neurologique réel du patient.

De même la PaO₂ doit être supérieure à 30 mmHg au moment de T1 du fait de la vasodilatation rapide (26) en cas d'hypoxémie profonde pouvant là aussi induire des sous-estimation de l'IP.

La PAM \geq 65 mmHg au moment du T1 est nécessaire du fait de la grande dépendance du DSC vis-à-vis de la pression de perfusion cérébrale (et donc la PAM)(9,14) .

T° \geq 33°C au moment du T1 est nécessaire afin d'homogénéiser les mesures dans le cadre du protocole d'hypothermie thérapeutique.

L'hématocrite doit être supérieure à 20 %, en effet il existe une forte corrélation entre l'hématocrite et la vitesse du sang systolique. Une hématocrite basse pourrait entraîner une sous-estimation de l'IP (121).

Les arrêts cardiaques traumatiques ainsi que ceux de causes neurologiques (AVC, hémorragie intra-crânienne, etc...) sont exclus de l'étude, en effet toutes ces causes sont à l'origine d'un changement du DSC et de l'IP intrinsèquement liées à l'étiologie même de l'AC, ils pourraient donc fausser les résultats de l'étude.

Enfin les patients sous assistance circulatoire ne peuvent être inclus, puisque la mesure de l'IP est impossible, ces patients ne présentant pas un flux pulsatile mais un flux non pulsatile continu imprimé par l'ECMO; ils n'ont pas de Vs ou de Vd.

4. Méthode d'observation retenue

a) Plan expérimental

Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique prospective observationnelle dont l'objectif est de déterminer l'intérêt de réaliser un doppler transcrânien (DTC) dans les premières heures (T1, entre H6 et H24) suivant la récupération d'une activité circulatoire spontanée (RACS) après un AC.

Les données publiées montrent que les patients avec un mauvais pronostic neurologique (CPC \geq 3) ont un Index de Pulsatilité significativement plus élevé que les patients avec un bon pronostic neurologique (CPC 1-2) (71).

L'ensemble des patients admis dans les services participants seront screenés et inclus.

Le doppler transcrânien sera réalisé :

- Par un investigateur identifié comme pratiquant le DTC en suivant un protocole pour la réalisation du geste comme décrit dans la littérature : écrit standardisé et disponible pour chaque investigateur
- En séries de trois mesures aux trois temps T1 (H6-H24), T2 (H24-H48), T3 (H48-H72) afin de limiter le biais observateur lié à la variabilité intra-observateur
- En incluant des mesures centrées sur l'ACM Droite et l'ACM Gauche :
 - Si le recueil est bilatéral alors sera retenue l'IP le plus élevé
 - Si le recueil est unilatéral alors cet unique IP est retenu
- Regroupant des caractéristiques fournies par le doppler : Vs, Vd et IP.

Tous les patients seront suivis jusqu'à la sortie de réanimation sur plusieurs plans :

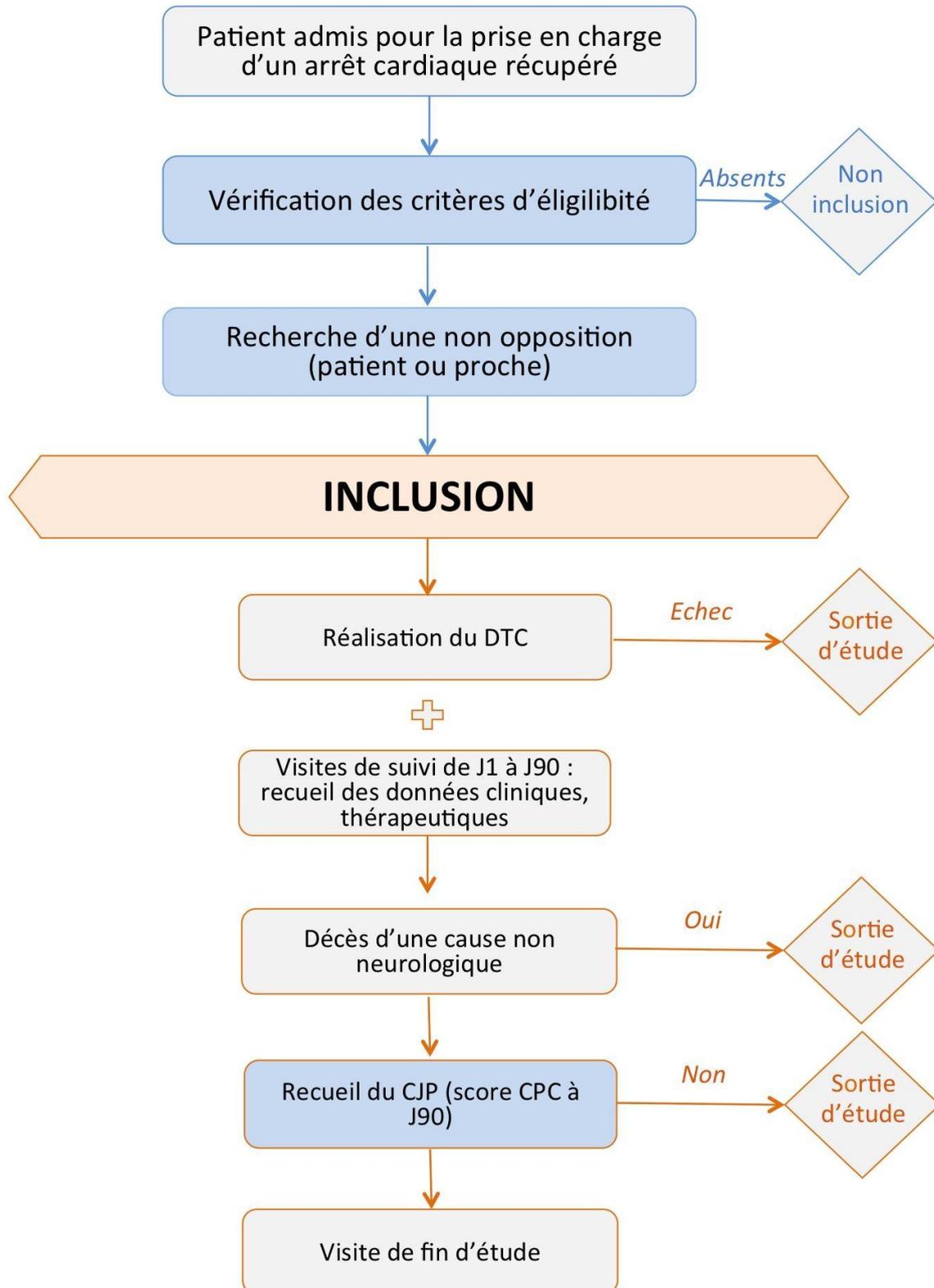
- clinique : évolution des paramètres hémodynamiques, respiratoires, neurologiques, statut vital ;
- paraclinique : biologie, imagerie, microbiologique, EEG, PES ;
- thérapeutique : amines vasopressives, sédations, support ventilatoire, assistance circulatoire, épuration extra rénale, limitation des thérapeutiques actives.

Pour les patients sortis avant J90 de l'hôpital, un entretien téléphonique avec le patient ou sa famille sera réalisé pour recueillir le critère de jugement principal (score CPC à J90). Le recueil du critère de jugement principal pourra également se faire par l'appel du médecin traitant, ou la consultation du dossier médical informatisé.

Afin d'assurer une prise en charge du patient totalement indépendante de l'étude et des résultats du DTC, le clinicien prenant en charge le patient sera tenu en aveugle des résultats du doppler trans crânien réalisé par l'investigateur.

Aucune recommandation ne sera par ailleurs émise quant à la prise en charge du patient sur les seules données du DTC.

b) Diagramme de flux



5. Organisations et temporalités

a) Calendrier prévisionnel de l'étude

Durée prévue de suivi des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de la recherche.

- Durée de la période d'inclusion : 2 années
- Durée de suivi par participant : 90 jours
- Durée totale de la recherche : 2 années et 3 mois.

b) Modalités d'information : Recueil de la Non Opposition

L'investigateur (ou son représentant) propose au patient, ou au proche, le cas échéant de participer à cette recherche et l'informe de l'objectif et du traitement informatisé des données le concernant qui seront recueillies au cours de cette recherche et lui précise également ses droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données.

Le médecin vérifie également les critères d'éligibilité. Dans le cas où l'accord de participation est recueilli auprès du proche, le patient sera informé dès que possible et son accord de participation lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche et pour l'utilisation des données qui le concernent et qui sont recueillies dans le cadre de cette recherche. Le participant pourra, à tout moment, s'opposer à l'utilisation de ses données, dans le cadre de la recherche.

La non-opposition sera donnée dans l'ordre par le patient ; à défaut, par la personne de confiance définie par la loi du 4 Mars 2020 ; à défaut, par un membre de la famille ou une

personne entretenant avec le patient des liens étroits et stables (en cas de personne hors d'état de consentir et n'étant pas protégée par une mesure de curatelle ou tutelle).

En cas d'urgence ne permettant pas de recueillir la non-opposition du patient (ex : état clinique du patient), la personne de confiance ou un membre de la famille (ex : en cas d'absence de la personne de confiance), le patient sera inclus dans le protocole en raison des contraintes dues au délais d'inclusion. Dès que possible, la non-opposition du patient (ou de ses proches le cas échéant) sera recueillie pour poursuivre la recherche.

c) Modalités d'identification des participants

La sélection des patients sera réalisée par tout Docteur en Médecine exerçant au sein des services participants.

d) Modalités de suivi des participants

Le temps de leur hospitalisation en réanimation, l'ensemble des données recueillies sera collecté le temps de la durée d'hospitalisation. Chez les patients sortis vivants avant le 90ème jour d'hospitalisation, un appel téléphonique (au patient, à sa famille ou au médecin traitant) sera réalisé afin de recueillir le score CPC à J90.

e) Traitement des données recueillies

Les données seront saisies sur un fichier Excel unique, ou sur un fichier RéAc adapté pour l'étude, hébergé soit sur un ordinateur relié du réseau sécurisé du CHU de Lille, soit sur les serveurs sécurisés du réseau RéAC. Les données seront envoyées pour analyse statistique une fois anonymisées. Les données seront analysées en accord avec la méthodologie de référence MR 003 décrite par la CNIL (s'appliquant à la recherche impliquant la personne humaine pour lesquelles la personne concernée ne s'oppose pas à participer après avoir été

informée). L'accès aux données sera restreint aux personnes directement impliquées dans l'étude. Les données ne pourront être modifiées que par un médecin investigateur participant à l'étude ou un collaborateur désigné par ce médecin et participant à l'étude.

6. Méthode d'analyse statistique des données

a) Analyse statistique

Tous les tests statistiques seront bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%. Les variables quantitatives seront décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25^{ième} et 75^{ième} percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions sera vérifiée graphiquement par des histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité.

Objectif principal : Pour répondre à l'objectif principal, l'IP mesuré à T1 sera comparé entre les patients avec et sans pronostic défavorable à 90 jours défini par un score CPC ≥ 3 à l'aide d'un test t de Student ou U de Mann-Whitney en cas d'écart à la normalité. Le pouvoir prédictif de l'IP sera évalué par l'aire sous la courbe ROC et son intervalle de confiance à 95%. Le seuil optimal sera déterminé à l'aide de l'indice de Youden, ainsi que les seuils pour obtenir une sensibilité de 90% et une spécificité de 90% le seront. Les paramètres diagnostiques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative) des seuils calculés, et des seuils d'IP cliniquement pertinents (1,2, 1,3 et 1,4 définis sur la base de la littérature) seront calculés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Objectif secondaire n°1 : Les mesures d'IP au temps T2 et T3 seront comparés entre les patients avec et sans pronostic défavorable à 90 jours défini par un score CPC \geq 3 à l'aide d'un test t de Student ou U de Mann-Whitney en cas d'écart à la normalité. Le pouvoir prédictif de chaque mesure sera évalué par l'aire sous la courbe ROC et son intervalle de confiance à 95%. Les mêmes valeurs seuils seront déterminées et les paramètres diagnostiques associés à ces seuils ainsi que ceux prédéfinis comme cliniquement pertinent seront calculés. Le pouvoir prédictif (AUC) des mesures d'IP au trois temps (T1 vs. T2 vs. T3) sera comparé au moyen du test de DeLong.

Objectif secondaire n°2 : Nous réaliserons des analyses bivariées évaluant l'association du pronostic défavorable et les paramètres mesurés au DTC autre que l'IP seront réalisés. Les paramètres seront comparés selon le statut favorable/défavorable des patients par des tests t de Student ou U de Mann-Whitney en cas d'écart à la normalité. Au regard du caractère exploratoire, aucune correction pour comparaison multiple ne sera réalisée et en cas de différence significative, l'AUC associé au paramètre sera calculé.

b) Nombre de participants

Il s'agit d'une première étude prospective visant à évaluer la capacité de l'IP mesuré dans les 6-24 heures après un RACS à prédire un pronostic neurologique défavorable à 90 jours.

L'étude DOTAC de Rennes retrouvait sur 42 patients (15 patients dans le groupe "bon pronostic CPC 1-2" et 27 dans le groupe « mauvais pronostic : CPC 3-5) des valeurs différentes d'IP (1.12 vs. 1.49, $p = 0.01$) avec une puissance de 80%.

Cette étude concernant un test diagnostique, il est préféré un grand pouvoir discriminant. En ce sens, les paramètres visés sont une spécificité et une valeur prédictive positive proche de 100 % afin de limiter au maximum les faux positifs.

Au sein du Pôle de Réanimation du CHU de Lille, entre 2018 et 2020 (après extraction de la base de données ICCA), ce sont 800 patients qui ont été admis dans les suites d'un AC, or, Lille reste le centre principal d'inclusion.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires est réalisé en se basant sur les données ci-dessus pour un pouvoir prédictif qui sera évalué par l'aire sous la courbe ROC (AUC), avec des valeurs d'AUC entre 0.7 et 0.8 corrélées à la littérature comme acceptables. Sous l'hypothèse d'un taux de 20% de pronostic favorable, nous pourrions, avec un total de 313 patients, mettre en évidence avec un test bilatéral à 5% et puissance de 90% qu'une AUC observée de 0.80 est supérieure à 0.70. L'hypothèse de 20% de pronostic favorable a été fixée au regard des taux rapportés dans la littérature. Pour tenir compte d'un taux d'exclusion à postériori (absence de données du DTC ou de l'évaluation du score CSC à 90 jours) de 20%, nous recruterons 348 patients.

III. Discussion

Ce travail de thèse a donc pour but, en plus d'une revue de littérature, de proposer un protocole clinique permettant d'approcher un seuil d'IP précoce en doppler transcrânien signe d'une évolution défavorable en termes de pronostic neurologique pour les patients ayant un RACS après un AC.

Pour la partie bibliographique il apparaît que le sujet de l'AC reste une thématique débattue source de multiples recherches et interrogations de la part de la communauté scientifique. Bien que l'AC soit un sujet majeur de santé publique, s'agissant des patients ayant un RACS, il reste difficile en France d'évaluer le coût en termes d'économie de santé.

Des initiatives devenues institutions comme RéAC permettent de collecter des données précises et de réaliser des études afin d'éclairer et d'évaluer au mieux la prise en charge de l'AC en France.

Le pronostic neurologique des AC est défini comme une évaluation multimodale via des éléments cliniques et paracliniques, et fait l'objet d'une multitude d'études à niveaux de preuve hauts aboutissant sur des recommandations de grade A (95,118). Ces recommandations, comme nous l'avons exposé plus haut, trouvent leur force dans le caractère combiné des évaluations et leur limite dans la temporalité qui s'impose à la réalisation des examens. Cette temporalité est en partie bouleversée par l'hypothermie thérapeutique imposée elle aussi au clinicien par des recommandations de haut grade (109,110).

Le doppler transcrânien, bien que défini comme un gold standard par des consensus internationaux dans la confirmation de l'EME (77), n'est pas recommandé et n'est quasiment pas utilisé comme outil de pronostic neurologique des RACS. Le DTC, ses techniques de réalisation, et les mesures obtenues, sont pourtant largement connues depuis longtemps dans la communauté médicale. Une large littérature les décrit.

Cette première partie permet de dégager une idée claire qui est que l'évaluation précoce de l'état neurologique potentiel des patients après un RACS est indispensable autant pour les familles que pour le médecin. Le DTC apparaît comme un examen intéressant dans cette indication puisque pouvant être réalisé avec un délai bien plus court que les autres évaluations paracliniques à la disposition du malade et du clinicien actuellement. En effet les mesures ne sont pas impactées, contrairement aux autres examens dans le pronostic neurologique, par les thérapeutiques mises en œuvre dans la prise en charge initiale d'un AC.

Ce protocole propose une étude via une cohorte cherchant à explorer et fixer un seuil d'IP en DTC pour lequel les patients ont un pronostic neurologique sombre défini comme un score CPC > 3.

Le protocole proposé dans cette thèse est novateur, une seule étude française (71) a déjà exploré ce sujet du pronostic neurologique par le DTC. L'étude présentée ici fait donc l'objet d'une validité externe modérée sur ce point, compensée en partie par une large littérature existante, autant concernant le cadre nosologique de l'AC que la physiopathologie de régulation du flux cérébral ou la technique du DTC.

A. La pertinence clinique

La pertinence clinique de ce protocole est dichotomique. D'une part, la question du DTC dans le pronostic neurologique est largement applicable à la pratique courante du fait de sa courbe d'apprentissage rapide. Il souffre d'une variabilité inter opérateur faible (70). En raison de sa facilité de réalisation, son faible coût, de son caractère pratique au lit d'un malade (difficilement mobilisable), de la large distribution des appareils d'échographie dans les services d'urgences ou de réanimation et de sa quasi innocuité, sa balance bénéfice/risque est donc largement en faveur de la réalisation du doppler. De plus, le risque de cet examen est extrêmement faible.

La question du pronostic neurologique est un sujet qui s'intègre dans la pratique quotidienne des équipes en charge de ces patients et au centre des attentes de leurs familles. Le choix de l'objectif principal étant la valeur seuil d'IP permettant d'établir précocement un pronostic neurologique défavorable s'intègre dans cette optique de questionnement. Le protocole n'interfère en rien dans les thérapeutiques de prise en charge et ne vient donc pas mettre en défaut la réalisation des recommandations actuellement établies.

B. Extrapolabilité des résultats

La population incluse dans ce protocole est une population de patients admis uniquement dans des services de réanimation. Or, il apparaît que cette population comprend probablement en grande majorité des patients ayant présenté un rythme non choquable initial, excluant de fait les patients pris en charge dans les services d'USIC uniquement. Le cas se présente notamment à Lille où les malades sont directement admis sur table de coronarographie (avec des signes d'ischémie à ECG post RACS) et traités pour des lésions coronariennes significatives, puis hospitalisés en cardiologie et non en réanimation. La « représentativité » des patients inclus peut donc être mise en question par l'apparition de ce biais de sélection sur l'échantillon analysé qui est inhérent à la constitution des équipes à la genèse du protocole. Ce biais reste cependant faible. En effet, s'il est prouvé que cette population de patient ayant un rythme choquable initial traité rapidement par angioplastie coronaire présente un meilleur pronostic neurologique. L'objectif de l'étude étant de trouver un seuil d'IP afin de prédire plus rapidement un pronostic défavorable, cette population devrait peu influencer les résultats de l'étude. D'autant que ce biais peut être corrigé par l'inclusion de cette "population cardiologique Lilloise". Les centres périphériques souffrent probablement moins de ce biais puisque les services d'USIC ne prennent généralement pas en charge les malades intubés-ventilés qui sont donc "récupérés" par les services de réanimation rendant le recrutement de l'étude plus exhaustif.

Des disparités dans les pratiques entre les différents centres peuvent également exister, comme par exemple du fait des moyens mis à disposition du clinicien pour mettre en place l'hypothermie thérapeutique. En effet, si les Lillois ont un arsenal thérapeutique important, les centres de périphérie ont un équipement plus modeste pouvant amener des différences et donc entraîner un biais de confusion, biais limité cependant par l'objectif de température fixé

par les recommandations. De même pour les équipements échographiques qui sont différents en fonction des centres, et même au sein des unités dans les centres, pouvant être à l'origine d'un biais de mesure, et notamment par les différences d'accessibilité aux fenêtres de mesure chez certains patients.

C. Etude de faisabilité

Afin de tester la faisabilité de ce protocole et d'en corriger les possibles biais, la réalisation d'une étude de faisabilité aurait été intéressante. Cependant, les conditions sanitaires liées aux différentes vagues de SARS-COV 2, ont modifié en partie les pratiques, comme par exemple une diminution de l'initiation de la RCP, que les patients soient suspectés ou non d'une infection par le SARS-COV 2 en préhospitalier (122).

La mobilisation des ressources humaines, techniques et méthodologiques s'est faite sur des problématiques liées à la compréhension et à la gestion de la crise ne permettant pas la réalisation de cette étude d'intention. L'étude française de Rennes (71) déjà réalisée sur le sujet reste un argument en faveur de la faisabilité de ce type de protocole.

IV. Conclusion

Ce travail de thèse s'achève sur la proposition du protocole de l'étude DTC AC que nous avons exposée ci-dessus. En l'état, il est proposé au Comité de Protection des Personnes afin d'obtenir leur accord avant d'initier l'inclusion des patients. Une fois ce protocole validé, cette étude pourra être menée afin de définir un seuil optimal d'index de pulsatilité (IP) et de prédire au mieux un mauvais pronostic neurologique chez des patients hospitalisés pour un arrêt cardiaque. Grâce au doppler transcrânien on pourra être informé précocement (entre H6

et H12) d'une issue défavorable en termes de pronostic neurologique pour les patients victimes d'arrêt cardiaque.

Cette étude a pour but de trouver un seuil. Une fois ce seuil fixé, il devra être confronté à nouveau à la science. Puis quand il sera fixé et éprouvé, il paraît indispensable de tester le doppler transcrânien d'une part seul mais aussi au sein de la stratégie de pronostic neurologique actuelle.

Cette perspective laisse entrevoir la possibilité d'inscrire le DTC dans la démarche de pronostic neurologique multimodale existante aujourd'hui avec une avancée majeure en répondant à un impératif de temps autant pour le respect du malade que pour la famille et le clinicien.

V. Bibliographie

1. Garnett AR, Ornato JP, Gonzalez ER, Johnson EB. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *Jama*. 1987;257(4):512-5.
2. Paiva EF, Paxton JH, O'Neil BJ. The use of end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) measurement to guide management of cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*. 2018;123:1-7.
3. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. oct 2005;67(1):75-80.
4. Lambert Y, Cantineau JP, Merckx P. Epidémiologie de l'arrêt circulatoire et de la mort subite. *L'arrêt Circ Paris Masson*. 1995;3-12.
5. Escutnaire J, Vilhelm C, Baert V, Gueugniaud PY, Helft G, Hubert H. RéAC : un registre au service des praticiens, au bénéfice des patients. *MISE AU POINT*. déc 2017;6.
6. Hubert H, Tazarourte K, Wiel E, Zitouni D, Vilhelm C, Escutnaire J, et al. Rationale, methodology, implementation, and first results of the French out-of-hospital cardiac arrest registry. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir*. déc 2014;18(4):511-9.
7. Pellerin L. Food for thought: the importance of glucose and other energy substrates for sustaining brain function under varying levels of activity. *Diabetes Metab*. 2010;36:S59-63.
8. Rosner MJ. Introduction to cerebral perfusion pressure management. *Neurosurg Clin N Am*. oct 1995;6(4):761-73.
9. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2(2):161-92.
10. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. avr 1959;39(2):183-238.
11. Kuschinsky W, Wahl M. Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. *Physiol Rev*. juill 1978;58(3):656-89.
12. P. Dupui, G. Géraud. Régulation de la circulation cérébrale. *Neurologie [Internet]*. 2006; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-0378\(06\)39083-5](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-0378(06)39083-5)
13. Kontos HA, Wei EP, Raper AJ, Patterson JL. Local mechanism of CO₂ action of cat pial arterioles. *Stroke*. avr 1977;8(2):226-9.
14. Kuschinsky W, Wahl M, Bosse O, Thureau K. Perivascular potassium and pH as determinants of local pial arterial diameter in cats. A microapplication study. *Circ Res*. août 1972;31(2):240-7.
15. Iadecola C. Does nitric oxide mediate the increases in cerebral blood flow elicited by hypercapnia? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 mai 1992;89(9):3913-6.
16. Fabricius M, Lauritzen M. Examination of the role of nitric oxide for the hypercapnic rise of cerebral blood flow in rats. *Am J Physiol*. avr 1994;266(4 Pt 2):H1457-1464.
17. Iadecola C, Xu X. Nitro-L-arginine attenuates hypercapnic cerebrovasodilation without affecting cerebral metabolism. *Am J Physiol*. févr 1994;266(2 Pt 2):R518-525.
18. Armstead WM. Role of nitric oxide, cyclic nucleotides, and the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in the contribution of adenosine to hypoxia-induced pial

- artery dilation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17(1):100-8.
19. Bisschops LL, Hoedemaekers CW, Simons KS, van der Hoeven JG. Preserved metabolic coupling and cerebrovascular reactivity during mild hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2010;38(7):1542-7.
 20. Lemiale V, Huet O, Vigué B, Mathonnet A, Spaulding C, Mira J-P, et al. Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. *Resuscitation.* janv 2008;76(1):17-24.
 21. Takagi S, Cocito L, Hossmann KA. Blood recirculation and pharmacological responsiveness of the cerebral vasculature following prolonged ischemia of cat brain. *Stroke.* 1977;8(6):707-12.
 22. Humphreys SA, Koss MC. Role of nitric oxide in post-ischemic cerebral hyperemia in anesthetized rats. *Eur J Pharmacol.* 1998;347(2-3):223-9.
 23. Iida K, Satoh H, Arita K, Nakahara T, Kurisu K, Ohtani M. Delayed hyperemia causing intracranial hypertension after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 1997;25(6):971-6.
 24. Van den Brule JMD, Van der Hoeven JG, Hoedemaekers CWE. Cerebral perfusion and cerebral autoregulation after cardiac arrest. *BioMed Res Int.* 2018;2018.
 25. Dawson DA, Sugano H, McCarron RM, Hallenbeck JM, Spatz M. Endothelin receptor antagonist preserves microvascular perfusion and reduces ischemic brain damage following permanent focal ischemia. *Neurochem Res.* 1999;24(12):1499-505.
 26. Kågström E, Smith ML, Siesjö BK. Local cerebral blood flow in the recovery period following complete cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* juin 1983;3(2):170-82.
 27. Sterz F, Leonov Y, Safar P, Johnson D, Oku K-I, Tisherman SA, et al. Multifocal cerebral blood flow by Xe-CT and global cerebral metabolism after prolonged cardiac arrest in dogs. Reperfusion with open-chest CPR or cardiopulmonary bypass. *Resuscitation.* 1992;24(1):27-47.
 28. Shalit MN, Beller AJ, Feinsod M, Drapkin AJ, Cotev S. The blood flow and oxygen consumption of the dying brain. *Neurology.* 1970;20(8):740-740.
 29. van den Brule JM, Vinke E, van Loon LM, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW. Middle cerebral artery flow, the critical closing pressure, and the optimal mean arterial pressure in comatose cardiac arrest survivors—An observational study. *Resuscitation.* 2017;110:85-9.
 30. Beckstead JE, Tweed WA, Lee J, MacKeen WL. Cerebral blood flow and metabolism in man following cardiac arrest. *Stroke.* 1978;9(6):569-73.
 31. Bein B, Cavus E, Stadlbauer KH, Tonner PH, Steinfath M, Scholz J, et al. Monitoring of cerebral oxygenation with near infrared spectroscopy and tissue oxygen partial pressure during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Eur J Anaesthesiol EJA.* 2006;23(6):501-9.
 32. Edgren E, Enblad P, Grenvik Å, Lilja A, Valind S, Wiklund L, et al. Cerebral blood flow and metabolism after cardiopulmonary resuscitation. A pathophysiologic and prognostic positron emission tomography pilot study. *Resuscitation.* 2003;57(2):161-70.
 33. Mörtberg E, Cumming P, Wiklund L, Rubertsson S. Cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) in pig brain determined by PET after resuscitation from cardiac arrest.

- Resuscitation. 2009;80(6):701-6.
34. Hoedemaekers CW, Ainslie PN, Hinssen S, Aries MJ, Bisschops LL, Hofmeijer J, et al. Low cerebral blood flow after cardiac arrest is not associated with anaerobic cerebral metabolism. *Resuscitation*. 2017;120:45-50.
 35. Rapport public thématique L'avenir de l'assurance maladie. 2017;287.
 36. Nakov K. Le surcoût des soins intensifs est-il adéquatement reflété dans le système de classification APDRG? 2004;
 37. Sonnefeld ST, Waldo DR, Lemieux JA, McKusick DR. Projections of national health expenditures through the year 2000. *Health Care Financ Rev*. 1991;13(1):1.
 38. Edbrooke DL, Stevens VG, Hibbert CL, Mann AJ, Wilson AJ. A new method of accurately identifying costs of individual patients in intensive care: the initial results. *Intensive Care Med*. 1997;23(6):645-50.
 39. Clermont-Ferrand F. Connaissons-nous le coût de nos prescriptions en réanimation? *Réanimation*. 2011;20:S89-92.
 40. Næss A-C, Steen PA. Long term survival and costs per life year gained after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004;60(1):57-64.
 41. Graf J, Mühlhoff C, Doig GS, Reinartz S, Bode K, Dujardin R, et al. Health care costs, long-term survival, and quality of life following intensive care unit admission after cardiac arrest. *Crit Care*. 2008;12(4):1-9.
 42. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria BK. History of echocardiography and its future applications in medicine. *Crit Care Med*. août 2007;35(8):S309.
 43. Shampo MA, Kyle RA. Karl Theodore Dussik—pioneer in ultrasound. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 1995. p. 1136.
 44. Wild JJ, Neal D. Use of high-frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in living tissues. *The Lancet*. 1951;257(6656):655-7.
 45. Donald I, Macvicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *The Lancet*. 1958;271(7032):1188-95.
 46. Aaslid R, Markwalder T-M, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982;57(6):769-74.
 47. Engrand N, Abderraïm N, Démolis P, Leblanc PE, Cheisson G, Martin L, et al. Doppler transcrânien en réanimation: étude Juniors contre Seniors. In: *ANNALES FRANCAISES D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION*. Elsevier; 2000. p. R378-R378.
 48. Bonnin P, Fressonnet R. Notions d'hémodynamique et techniques ultrasonores pour l'exploration des artères. *J Radiol*. 2005;86(6):615-27.
 49. Gaudon C, Combaz X, Girard N. Notions d'anatomie vasculaire cérébrale. *Accid Vasc Cérébral Réanimation*. 2013;1.
 50. Lazorthes G. Cerebral vascularisation and circulation: anatomic and physiologic peculiarities. *Physiopathology*. *Al-Maghrib Al-Tibbi Maroc Med*. oct 1978;1(1):11-7.
 51. Dufour A. Segmentation et modélisation des structures vasculaires cérébrales en imagerie médicale 3D. Université de Strasbourg; 2013.
 52. Hadhri K, Zarrouk B, Drissi C, Bellil M, Salah MB, Kooli M. Variantes anatomiques du polygone de Willis en angiographie par résonance magnétique. *Morphologie*.

- 2019;103(342):102.
53. Bathala L, Mehndiratta MM, Sharma VK. Transcranial doppler: Technique and common findings (Part 1). *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(2):174.
 54. Vigué B, Tazarourte K, Geeraerts T, Ract C, Duranteau J. Le doppler transcrânien en réanimation. *Réanimation.* 1 oct 2007;16(6):538-45.
 55. Robba C, Goffi A, Geeraerts T, Cardim D, Via G, Czosnyka M, et al. Brain ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications. A narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;45(7):913-27.
 56. Granry JC. Le Doppler transcrânien en anesthésie-réanimation. In: *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation.* Elsevier; 1991. p. 127-36.
 57. Verlhac S, Bernaudin F, Brugières P. Doppler transcrânien chez l'enfant drépanocytaire. *J Radiol.* 2003;84(2Pt1):131-8.
 58. Marinoni M, Ginanneschi A, Forleo P, Amaducci L. Technical limits in transcranial Doppler recording: Inadquate acoustic windows. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23(8):1275-7.
 59. Kwon J-H, Kim JS, Kang D-W, Bae K-S, Kwon SU. The thickness and texture of temporal bone in brain CT predict acoustic window failure of transcranial Doppler. *J Neuroimaging.* 2006;16(4):347-52.
 60. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Büttner T. Insufficient and absent acoustic temporal bone window: Potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23(6):857-62.
 61. Alexandrov AV, Neumyer MM. Intracranial Cerebrovascular Ultrasound Examination Techniques. In: *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cité 16 févr 2021]. p. 17-32. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470752883.ch2>
 62. Françoise Bernaudin, Suzanne Verlhac. Accidents vasculaires cérébraux des drépanocytaires : apport du Doppler transcrânien et de l'imagerie en résonance magnétique. *Hématologie.* 7 avr 2008;14(1):25-35.
 63. Geeraerts T, Ract C, Duranteau J, Vigué B. Le doppler transcrânien en neurochirurgie. *Neurochirurgie.* 2008;54(6):731-8.
 64. Krejza J, Mariak Z, Babikian VL. Importance of angle correction in the measurement of blood flow velocity with transcranial Doppler sonography. *Am J Neuroradiol.* 2001;22(9):1743-7.
 65. Tegeler CH, Crutchfield K, Katsnelson M, Kim J, Tang R, Passmore Griffin L, et al. Transcranial Doppler velocities in a large, healthy population. *J Neuroimaging.* 2013;23(3):466-72.
 66. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson K-A, Ryding E, Brandt L. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol.* 2004;62(1):45-51.
 67. Flécher E, Basquin C, Seguin P. Circulation sanguine, flux pulsatile et flux continu sous assistance circulatoire: principes et controverses. In: Flécher E, Seguin P, Verhoye J-P, éditeurs. *ECLS et ECMO: Guide pratique* [Internet]. Paris: Springer; 2010 [cité 5 févr

- 2021]. p. 27-35. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-99773-0_3
68. Álvarez-Fernández JA, Pérez-Quintero R. Use of transcranial Doppler ultrasound in the management of post-cardiac arrest syndrome. *Resuscitation*. 2009;80(11):1321-2.
 69. Corre M, Herkelman L, Gauthier A, Cesareo E, Briole N, Laborne F, et al. Courbe d'apprentissage du Doppler transcrânien. :1.
 70. Brocheux R, Meresse-Prost L, Pes P, Leclere B, Arnaudet I. Évaluation et courbes d'apprentissage du Doppler transcrânien auprès de médecins juniors. 2014.
 71. Rafi S, Tadie J-M, Gacouin A, Laurent G, Bedossa M, Le Tulzo Y, et al. Doppler sonography of cerebral blood flow for early prognostication after out-of-hospital cardiac arrest: DOTAC study. *Resuscitation*. août 2019;141:188-94.
 72. Leclerc X. Diagnostic par angioscanner de la mort encéphalique: recommandations de la Société française de neuroradiologie (SFNR). Elsevier Masson; 2007.
 73. Zamour-Tissot C, Lafarge R. Le diagnostic de mort encéphalique. 2010;12.
 74. Hassler W, Steinmetz H, Pirschel J. Transcranial Doppler study of intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg*. 1989;71(2):195-201.
 75. Feri M, Ralli L, Felici M, Vanni D, Capria V. Transcranial Doppler and brain death diagnosis. *Crit Care Med*. 1994;22(7):1120-6.
 76. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RG, Jansen NJ, van Vught AJ. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2006;32(12):1937-44.
 77. Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, Newell DW, von Reutern G-M, Shiohagi T, et al. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*. 1998;159(2):145-50.
 78. Earnest MP, Breckinridge JC, Yarnell PR, Oliva PB. Quality of survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology*. 1 janv 1979;29(1):56.
 79. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. déc 2014;40(12):1816-31.
 80. Greer DM, Yang J, Scripko PD, Sims JR, Cash S, Wu O, et al. Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2013;84(11):1546-51.
 81. Pottier DP. Collège National des Enseignants de Neurologie. Elsevier/Masson, éditeur. nov 2019;37.
 82. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet Lond Engl*. 1 mars 1975;1(7905):480-4.
 83. Bouwes A, van Poppelen D, Koelman JH, Kuiper MA, Zandstra DF, Weinstein HC, et al. Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol*. 2012;12(1):1-6.
 84. Thömke F, Marx JJ, Sauer O, Hundsberger T, Hägele S, Wiechelt J, et al. Observations on comatose survivors of cardiopulmonary resuscitation with generalized myoclonus. *BMC Neurol*. 2005;5(1):1-13.
 85. Azabou E, Silva S. Fiche CRT : les potentiels évoqués en réanimation. *Médecine*

- Intensive Réanimation. 31 mai 2017;
86. Yamada T. The Anatomie and Physiologie Bases of Median Nerve Somatosensory Evoked Potentials. *Neurol Clin.* 1988;6(4):705-33.
 87. Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxicischaemic coma. *The Lancet.* 1998;352(9143):1808-12.
 88. Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF, Koelman JHTM, van Schaik IN, Hijdra A, et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology.* 3 nov 2009;73(18):1457.
 89. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology.* 13 mars 2012;78(11):796.
 90. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, Wijdicks EF, White RD, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology.* 2013;80(4):339-44.
 91. Outin H, Guèye P, Alvarez V, Auvin S, Clair B, Convers P, et al. Prise en charge des états de mal épileptiques en préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (à l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson). *Médecine Intensive Réanimation* [Internet]. 30 juill 2020 [cité 16 mars 2021]; Disponible sur: <https://revue-mir.srlf.org/index.php/mir/article/view/85>
 92. Legriel S, Hilly-Ginoux J, Resche-Rigon M, Merceron S, Pinoteau J, Henry-Lagarrigue M, et al. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation.* 2013;84(3):343-50.
 93. Wennervirta JE, Ermes MJ, Tiainen SM, Salmi TK, Hynninen MS, Särkelä MO, et al. Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative variables of EEG suppression and epileptiform activity. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2427-35.
 94. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(1):1-27.
 95. Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP. Prognostication after cardiac arrest. *Crit Care Lond Engl.* 5 juin 2018;22(1):150.
 96. Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke.* déc 2003;34(12):2881-6.
 97. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Jung YH, Lee DH. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2013;84(10):1387-92.
 98. Fugate JE, Wijdicks EFM, Mandrekar J, Claassen DO, Manno EM, White RD, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol.* déc 2010;68(6):907-14.
 99. Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I. Acute brain swelling after

- out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med.* 1993;21(1):104-10.
100. Inamasu J, Miyatake S, Suzuki M, Nakatsukasa M, Tomioka H, Honda M, et al. Early CT signs in out-of-hospital cardiac arrest survivors: temporal profile and prognostic significance. *Resuscitation.* 2010;81(5):534-8.
 101. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke.* sept 2000;31(9):2163-7.
 102. Metter RB, Rittenberger JC, Guyette FX, Callaway CW. Association between a quantitative CT scan measure of brain edema and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation.* sept 2011;82(9):1180-5.
 103. Kim SH, Choi SP, Park KN, Youn CS, Oh SH, Choi SM. Early brain computed tomography findings are associated with outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21(1):1-8.
 104. Choi SP, Park HK, Park KN, Kim YM, Ahn KJ, Choi KH, et al. The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. *Emerg Med J EMJ.* oct 2008;25(10):666-9.
 105. Velly L, Perlberg V, Boulier T, Adam N, Delphine S, Luyt C-E, et al. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol.* 1 avr 2018;17(4):317-26.
 106. Williams GR, Spencer FC. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Ann Surg.* sept 1958;148(3):462-8.
 107. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci.* 22 févr 2012;13(4):267-78.
 108. Zhang H, Zhou M, Zhang J, Mei Y, Sun S, Tong E. Therapeutic effect of post-ischemic hypothermia duration on cerebral ischemic injury. *Neurol Res.* mai 2008;30(4):332-6.
 109. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 21 févr 2002;346(8):557-63.
 110. Lascarrou J-B, Merdji H, Le Gouge A, Colin G, Grillet G, Girardie P, et al. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2327-37.
 111. Seder DB, Van der Kloot TE. Methods of cooling: practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit Care Med.* 2009;37(7):S211-22.
 112. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2004;30(11):2126-8.
 113. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche J-D, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.* 2013;39(11):1972-80.
 114. Mulder M, Gibbs HG, Smith SW, Dhaliwal R, Scott NL, Sprenkle MD, et al.

- Awakening and withdrawal of life-sustaining treatment in cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med.* 2014;42(12):2493.
115. Dragancea I, Wise MP, Al-Subaie N, Cranshaw J, Friberg H, Glover G, et al. Protocol-driven neurological prognostication and withdrawal of life-sustaining therapy after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation.* 2017;117:50-7.
 116. Javaudin F, Raiffort J, Desce N, Baert V, Hubert H, Montassier E, et al. Neurological Outcome of Chest Compression-Only Bystander CPR in Asphyxial and Non-Asphyxial Out-Of-Hospital Cardiac Arrest: An Observational Study. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir.* 18 déc 2020;1-25.
 117. Bossaert LL, Perkins GD, Askitopoulou H, Raffay VI, Greif R, Haywood KL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 11. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation.* oct 2015;95:302-11.
 118. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med* [Internet]. 25 mars 2021 [cité 30 mars 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-021-06368-4>
 119. Stammet P, Collignon O, Hassager C, Wise MP, Hovdenes J, Åneman A, et al. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C. *J Am Coll Cardiol.* 19 mai 2015;65(19):2104-14.
 120. Martin C. Mieux vivre la réanimation. *Ann Fr Anesth Réanimation.* avr 2010;29(4):321-30.
 121. Brass LM, Pavlakis SG, DeVivo D, Piomelli S, Mohr JP. Transcranial Doppler measurements of the middle cerebral artery. Effect of hematocrit. *Stroke.* déc 1988;19(12):1466-9.
 122. Baert V, Jaeger D, Hubert H, Lascarrou J-B, Debaty G, Chouihed T, et al. Assessment of changes in cardiopulmonary resuscitation practices and outcomes on 1005 victims of out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 outbreak: registry-based study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 18 déc 2020;28(1):119.

Annexe 1

1. Déclenchement SMUR

N° intervention :

SMUR de : SMUR Pédiatrique : Oui Non Date : / /

Adresse d'intervention : Code Postal : Ville :

(Si ≠ adresse intervention)

Adresse du patient : Code Postal : Ville :

Composition de l'équipe d'intervention : Dr : IADE/IDE :

Ambulancier : Autre :

Médecin régulateur, Dr : Pilote :

(Si transport en hélicoptère)

2. Prise en charge

Nom : Prénom : Sexe : M F Autre

Grossesse

Date de naissance : / / OU Âge estimé : N° SS :

2.1 Appelant : Patient Famille Prof. de Santé Prof. Secours Autre

N° de Tel du 1^{er} témoin : N° composé en 1^{er} : 15 18 112 Autre

2.2 Horaires de la RCP

Date de l'AC : / / Heure de l'AC : h min Estimée : Oui Non

Effondrement en présence d'un témoin : Oui Non Devant SP ou SMUR : Oui Non

Heure 1^{er} appel au «15/18» (=T0) : h min Heure arrivée SP (ou secours professionnel) : h min

Heure départ SMUR : h min Heure arrivée SMUR : h min

Heure 1^{er} geste témoin/samaritain : h min Heure 1^{er} contact médical (si ≠ heure arrivée SMUR) : h min

Heure 1^{er} choc électrique (SP ou SMUR ou DEA) : h min Heure 1^{er} analyse (SP ou SMUR ou DEA) : h min

Heure de RACS (si pouls perçu > 1min) : h min OU Heure arrêt réa/décès : h min

Heure de fin de médicalisation : h min Heure de départ des lieux : h min

Heure d'hospitalisation : h min Heure retour base : h min

3. Anamnèse et premiers gestes réalisés

3.1 Lieu de l'AC

Domicile/ Lieu privé Voie Publique Lieu Public Lieu de travail Établissement médico-social

Établissement de santé Aéroport Gare Autre Lieu :

Si survenu lors d'une activité sportive :

Sport loisir

Compétition

3.2 Antécédents et contexte

Taille estimée : cm

Poids estimé : Kg

Antécédents médicaux connus :

Cardiovasculaire

Respiratoire

Diabète

Type 1

Type 2

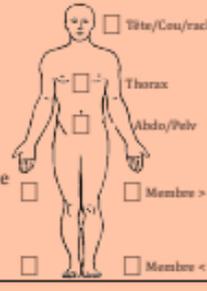
Neurologique

Épilepsie

Fin de vie

Autre :

Aucun

Cause présumée de l'AC	
<input type="radio"/> Médical <input type="checkbox"/> Cardiaque <input type="checkbox"/> Neurologique <input type="checkbox"/> Respiratoire (hors fausse route) <input type="checkbox"/> Autre, précisez : <input type="checkbox"/> Non connue	<input type="radio"/> Traumatique Pénétrant <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="checkbox"/> Arme blanche <input type="checkbox"/> Arme à feu <input type="checkbox"/> AVP <input type="checkbox"/> Chute <input type="checkbox"/> Hémorragie <input type="checkbox"/> Brûlure/Carbonisation <input type="checkbox"/> Autre cause traumatique Précisez : 
<input type="radio"/> Intoxication <input type="checkbox"/> Volontaire <input type="checkbox"/> Involontaire	<input type="radio"/> Asphyxie <input type="checkbox"/> Fausse route <input type="checkbox"/> Pendoison <input type="checkbox"/> Strangulation
<input type="radio"/> Noyade	
<input type="radio"/> Électrocution	

3.3.1 Témoins

Famille/ Proche Secouriste Prof de Santé Autre Pas de témoin

Si AC devant témoin : RCP immédiate : Oui Non MCE : Oui Non Ventilation : Oui Non

Conseil téléphonique de RCP par le SAMU : Oui Non

3.3.2 Volontaire bon samaritain

Dispositif utilisé par le volontaire : SAUV-LIFE Staying Alive Permis de sauver Autre

MCE : Oui Non Ventilation : Oui Non

DEA amené : Oui Non Pose de DEA : Oui Non Choc(s) délivré(s) : Oui Non Nb Choc(s) :

3.4 RCP non spécialisée par premier secours professionnel

RCP non spécialisée débutée : Oui Non Si oui, SP Autres secouristes Autre

MCE : Oui Non Ventilation : Oui Non Planche à masser : Oui Non MCE-CDA : Oui Non

Garrot : Oui Non Hémostase/compression : Oui Non Présence infirmier SP : Oui Non

3.5 Défibrillation avant l'arrivée du SMUR

Par témoin / Grand public	Par premier intervenant
Présence de DEA/DSA : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Défibrillateur amené : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Util DEA/DSA : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Util DEA/DSA : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Choc(s) délivré(s) : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non Nb Choc(s) : <input type="text"/>	Choc(s) délivré(s) : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non Nb Choc(s) : <input type="text"/>

Position des électrodes correcte : Oui Non Formation témoin : Non <3h >3h Pb technique : Oui Non

4. Prise en charge SMUR

Rythme initial : Asystole Rythme sans pouls Fibrillation Ventriculaire/TV sans pouls Activité spontanée

Réanimation SMUR : Oui Non Gaspis : Oui Non Rigidité cadavérique : Oui Non

Température corporelle : °C

Observation clinique :

Personne à prévenir :

Nom : Prénom : N° Tel :

MCE manuel : Oui Non MCE automatique : Oui Non RCP réalisée devant la famille : Oui Non

Réalisation d'une échographie Oui Non Nombre de CEE : Type de chocs : Biphasique Monophasique

Énergie du 1^{er} choc : <49 J 50-99 J 100-149 J 150-199 J 200-300 J >300 J

Énergie du dernier choc : <49 J 50-99 J 100-149 J 150-199 J 200-300 J >300 J

4.1 Ventilation

Intubation Dispositif supraglottique Masque Aucun

<input type="checkbox"/> BAVU	<input type="checkbox"/> BAVU	<input type="checkbox"/> BAVU
<input type="checkbox"/> VAC	<input type="checkbox"/> VAC	<input type="checkbox"/> VAC
<input type="checkbox"/> CPV	<input type="checkbox"/> CPV	<input type="checkbox"/> CPV
<input type="checkbox"/> ICO/Boussignac	<input type="checkbox"/> ICO/Boussignac	<input type="checkbox"/> ICO/Boussignac
<input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Autre

Heure d'IOT : h min Intubation impossible : Oui Non Inhalation : Oui Non

Valeur maxi EtCO₂ pendant RCP : mmHg

4.2 Injection / Perfusion

IV Périphérique Intra-osseuse IV centrale Endotrachéale Aucun IV Périphérique impossible : Oui Non

Si intra-osseuse, site de pose utilisé : Huméral proximal Tibial proximal Tibial distal Fémoral distal

Heure 1^{ère} injection d'adrénaline (SMUR) : h min Dose totale d'adrénaline : mg OU µg

Nombre d'injections d'adrénaline : Dose totale d'amiodarone : mg

Nombre d'injections d'amiodarone : Hypothermie induite : Oui Non

Fibrinolytique, Oui Non, si oui lequel : dose : Aspirine Bicarbonates Atropine

Autres : Protocole scientifique SMUR (recherche clinique) : Oui Non, si oui lequel :

Expansion volémique : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Amine au PSE : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Transfusion PSL : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<input type="checkbox"/> Cristalloïdes, volume total : <input type="text"/> ml	<input type="checkbox"/> Adrénaline	PGR : <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Colloïdes, volume total : <input type="text"/> ml	<input type="checkbox"/> Noradrénaline	Hémocue : <input type="text"/> g/dL
	<input type="checkbox"/> Autre :	

4.3 Si hémorragie

Packing Compression Garrot Hémostase chirurgicale Hémostase efficace inefficace

4.4 Abords du thorax

Décompression Thoracostomie / drainage unilatéral Thoracostomie/drainage bilatérale Thoracotomie de sauvetage

4.5 RACS (pouls perçu > 1min) : Oui Non

Dextro : g/L ou mmol/L

Température : °C

Avant le transport									
Heure hh : mm	:	:	:	:	:	:	:	:	:
FC (bpm)									
PAS/PAD (mmHg)	/	/	/	/	/	/	/	/	/
SpO2									
EtCO2 (mmHg)									
Paramètre libre									
Paramètre libre									

4.6 Décès : Oui Non

Certificat de décès : Oui Non Information donnée à la famille

Obstacle médico-légal : Oui Non Directives anticipées d'abstention de RCP : Oui Non

4.7 État neurologique avant transport

GCS :

Sédation : Oui Non

Pupilles : symétriques Oui Non

réactives Oui Non

5. Transport

Patient transporté : Oui Non

Si oui, transport terrestre

transport aérien

5.1 Transport à coeur arrêté (sous MCE) Oui Non

MCE manuel

MCE automatique

5.2 État hémodynamique : Stable Oui Non

Remplissage Oui Non

Transfusion Oui Non

Pendant le transport									
Heure hh : mm	:	:	:	:	:	:	:	:	:
FC (bpm)									
PAS/PAD (mmHg)	/	/	/	/	/	/	/	/	/
SpO2									
EtCO2 (mmHg)									
Paramètre libre									
Paramètre libre									

6. Admission

RACS Décédé MCE manuel MCE automatique

Amines au PSE : Oui Non

État neurologique : GCS : Sédation : Oui Non Pupilles : symétriques Oui Non réactives Oui Non

6.1 Paramètres à l'arrivée

PAS/PAD : / mmHg **OU** Non prenable

EtCO2 : mmHg

SpO2 : %

Température : °C

Hb : g/dL

Dextro : g/L ou mmol/L

6.2 Prise en charge immédiate (si traumatique ou chirurgical)

Ponction / Exsufflation

Embolisation

Thoracostomie / Drainage

Chirurgie hémostase

Thoracotomie

Autre :

CENTRE RECEVEUR :

NOM DU SERVICE RECEVEUR :

MEDECIN RECEVEUR :

Heure d'arrivée dans le service receveur : h min

SAUV (salle d'accueil des urgences vitales)

Bloc

Radiologie

Réa Cardio

Réa Pédiatrique

ECMO

Réa Autre

USIC

SSPI/SC (Salle de soins post-interventionnelle / soins continus)

Coronarographie

Filière DDAC

Commande de fiches via le site officiel : <http://www.registreac.org>

AUTEUR :

Nom : LESMAN THERY

Prénom : Théo

Date de soutenance : 08 oct 2021

Titre de la thèse : “Le doppler Transcrânien (DTC) dans l’évaluation du pronostic neurologique des patients victimes d’arrêt cardiaque, état de l’art et proposition d’un protocole de recherche clinique”

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *Médecine d’urgence*

DES + spécialité : *Médecine d’urgence*

Mots-clés : *Doppler transcrânien, DTC, neuro pronostication, arrêt cardiaque*

Résumé :

Contexte : L’évaluation du pronostic neurologique des patients hospitalisés dans les suites d’un arrêt cardiaque (AC), est une problématique éthique, clinique et de santé publique. Celle-ci est limitée dans les 72 heures suivant l’AC notamment par les agents sédatifs et curarisants, perturbant la fiabilité des examens clinique et paracliniques. Le doppler transcrânien (DTC), technique non invasive et discontinue, permet le calcul de l’index de pulsatilité (IP), paramètre reflétant le débit sanguin cérébral. Des travaux récents d’une équipe de Rennes ont démontré une différence significative de l’IP chez les patients au pronostic neurologique favorable vs défavorable, à 3 mois. Cependant aucun seuil d’IP permettant d’estimer précocement et avec certitude un pronostic défavorable n’a encore été établi dans la littérature. Nous avons cherché à définir ce seuil en réalisant une étude clinique centrée sur la réalisation précoce du DTC en post-AC. Ce travail de thèse a été mené dans le but de construire et d’appuyer la rédaction du protocole de recherche ainsi que sa justification bibliographique et méthodologique exhaustive. Il a permis une discussion entre le groupe rédactionnel et l’équipe de réanimation du CHU de Lille, centre promoteur, se soldant par la soumission du protocole finalisé à la cellule de recherche clinique facultaire.

Méthode : Il s’agit d’un protocole de recherche impliquant la personne humaine, de catégorie 3 soit non-interventionnelle. La bibliographie a été construite via les sites de référencement PubMed et Google Scholar, la méthode statistique supervisée par la cellule statistique du centre promoteur. Il s’agit d’une étude de cohorte prospective, multicentrique et observationnelle. L’objectif principal est d’évaluer chez les patients admis pour AC avec récupération d’une activité cardiaque spontanée (RACS), la capacité de l’IP mesuré entre H6 et H24 (T1) à prédire un pronostic neurologique défavorable défini comme un score CPC ≥ 3 à J90. Le critère de jugement principal est défini comme l’aire sous la courbe ROC (AUC) de l’IP à T1 pour différencier les patients avec et sans pronostic neurologique défavorable (CPC ≥ 3), à J90.

Conclusion : Une fois la validation scientifique du protocole établie, les inclusions débiteront initialement au CHU de Lille avant d’être étendues aux autres CH identifiés comme participant. Le DTC pourrait permettre de prédire précocement, à J1 post-AC, une issue défavorable en termes de pronostic neurologique. Ceci ouvrirait la voie d’une discussion autour de la démarche de neuropronostication multimodale existante aujourd’hui, en garantissant des conditions de sécurité des soins optimales. Inclure le DTC dans cet algorithme représenterait une avancée majeure, répondant à des impératifs de temps pour le clinicien, mais aussi éthiques pour le patient et ses proches.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric WIEL

Asseseurs : Monsieur le Professeur Hervé HUBERT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Axel ANDOLFO