

Mémoire de Maîtrise en médecine No 799

Pronostic du coma après lésion cérébrale aiguë chez l'homme

(Outcome prediction of coma after acute
brain injury in humans)

Etudiante

Katharina Portmann

Tuteur

Dr. Mauro Oddo, médecin adjoint, PD-MER
Service de Médecine Intensive Adulte, CHUV

Co-tuteur

Prof. François Feihl
Division de Physiopathologie Clinique, CHUV

Expert

Dr. Andrea Rossetti, médecin adjoint, PD-MER
Département des Neurosciences Cliniques, Service de
Neurologie, CHUV

Lausanne, septembre 2012

Remerciements

D'avance je souhaite remercier toutes les personnes qui m'ont supportée et qui ont apporté leur aide à la réalisation de ce travail.

Je tiens à remercier le Dr. Mauro Oddo, médecin-adjoint au Service de Médecine Intensive Adulte au CHUV, qui a inspiré ce travail. En tant que tuteur, il m'a accompagnée et guidée pendant ce projet et s'est toujours montré disponible pour répondre à mes questions et approfondir la matière avec ses explications.

Un remerciement particulier est dédié au Prof. François Feihl, professeur associé à la Division de Physiopathologie Clinique du CHUV et co-tuteur de ce travail. Avec une grande patience il m'a expliquée et aidée à réaliser notamment le traitement et l'analyse statistique des données.

Un merci également au Dr. Andrea Rossetti qui a accepté de prendre le rôle d'expert pour ce travail.

De plus, j'adresse mes sincères remerciements à toute l'équipe médico-infirmière et de recherche pour la récolte et leur assistance dans la mise à disposition des données, notamment Frederik Delodder, infirmier de recherche au Service de Médecine Intensive Adulte au CHUV.

Je remercie également le Dr. Harald Engel, médecin chef de clinique adjoint du Service de Médecine Intensive Adulte au CHUV, pour la soumission de l'abstract correspondant à ce mémoire de Maîtrise à « l'European Society of Intensive Care Medicine » qui aura lieu à Lisbonne en octobre 2012 et son futur travail sur ce projet.

Merci au Dr. Oddo et au Prof. Feihl pour leurs soigneuses relectures et suggestions apportées.

Note

L'abstract correspondant à ce mémoire de Maîtrise a été sélectionné comme présentation orale et sera présenté lors du congrès international de l'European Society of Intensive Care Medicine, Lisbonne, octobre 2012.

Abstract

Contexte: L'ensemble des phénomènes aigus suivant un arrêt cardio-respiratoire (ACR) est décrit sous le nom de maladie de post-réanimation (MPR) (*post-resuscitation disease*). Celle-ci est la conséquence du syndrome de reperfusion et est caractérisée par une réponse inflammatoire systémique intense, d'allure septique. La procalcitonine (PCT) est un marqueur aigu de la réponse inflammatoire systémique, qui a été beaucoup étudiée aux soins intensifs (SI) dans le contexte du sepsis, et constitue un outil diagnostique et pronostique important. Toutefois la PCT n'est pas un marqueur spécifique pour le sepsis mais peut également augmenter lors de réponse inflammatoire systémique d'origine non infectieuse.

Objectifs: 1) Evaluer s'il existe une corrélation entre la valeur plasmatique de PCT et la MPR ; 2) examiner la relation entre le taux au pic de PCT et le pronostic des patients avec coma post-ACR ; 3) comparer la valeur pronostique de la PCT à celle d'un marqueur pronostic connu du coma post-anoxique tel que la neuron specific enolase (NSE).

Méthodologie: Analyse d'une base de données prospective comprenant des patients admis aux SI du centre hospitalier universitaire vaudoise (CHUV) entre décembre 2009 et juillet 2011 en raison d'un ACR et traités par hypothermie thérapeutique (33 – 34 °C pendant 24h), selon notre protocole standard de prise en charge. La concentration plasmatique de PCT est mesurée à 24-72h après ACR, la valeur maximale (PCTmax) étant incluse dans l'analyse. La durée de l'arrêt circulatoire et le score de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) sont utilisés pour quantifier la sévérité de la MPR. Le pronostic est composé de la mortalité hospitalière, ainsi que la mortalité et la récupération neurologique à trois mois, mesurée avec le score de « Cerebral Performance Categories » (CPC), dichotomisé en bonne récupération (CPC 1 = pas de handicap ; CPC 2 = handicap modéré) et mauvaise récupération (CPC 3 = handicap sévère ; CPC 4 = état végétatif ; CPC 5 = décès).

Résultats: 68 patients consécutifs (âge médian 65 ans, durée médiane totale de l'arrêt circulatoire [time to ROSC] 20.5 min) ont été étudiés. La PCTmax corrélait avec la durée de l'arrêt circulatoire ($p = 0.001$) ainsi qu'avec les scores de SOFA à l'admission et aux jours 1 et 2 ($p < 0.001$ pour les trois associations). Une association significative a été observée entre la PCTmax et la survie hospitalière (médiane 3.9 [écart interquartile (EI) 1.0 – 16.8] chez les non-survivants vs. 1.4 [EI 0.6 – 6.2] ng/ml chez les survivants, $p=0.032$) et à trois mois (médiane 3.8 ([EI 1.0 – 15.6] vs. 1.4 [EI 0.5 – 6.0] ng/ml, $p=0.034$). La PCTmax était aussi plus basse chez les patients avec bonne récupération neurologique à trois mois ($p=0.064$). En comparaison avec la NSEmax, la PCTmax avait une valeur prédictive supérieure pour la sévérité de la maladie de post-réanimation et inférieure pour le pronostic.

Conclusions: La valeur plasmatique maximale de PCT corrèle avec la sévérité de la MPR et est associée à la mortalité et à l'état neurologique à trois mois après coma post-anoxique. Ces données suggèrent que la PCT peut être un marqueur utile dans la prise en charge des patients comateux après ACR et hypothermie thérapeutique. Des études à plus large échelle sont en cours pour confirmer ces résultats.

Mots-clés: procalcitonine – arrêt-cardiaque – maladie de post-réanimation – pronostic neurologique – hypothermie thérapeutique modéré

Table des matières

Remerciements	2
Note	2
Abstract	3
Table des matières	4
1. Introduction	5
2. Hypothèses, objectifs et valeurs escomptées.....	7
3. Méthodologie	8
3.1 Type et cadre de l'étude	8
3.2 Population analysée, critères d'inclusion et d'exclusion	8
3.3 Interventions et prise en charge des patients	8
3.4 Récolte des données, moyens et outils de recherche.....	9
3.5 Méthode d'analyse des données	9
4. Résultats	10
4.1 Caractéristiques de la population analysée.....	10
4.2 Relation entre PCT et maladie de post-réanimation.....	10
4.3 Relation entre PCT et pronostic	12
4.4 Comparaison PCT – NSE.....	12
5. Discussion	14
5.1 Maladie de post-réanimation	14
5.2 Pronostic.....	14
5.3 Limites.....	15
6. Conclusion.....	15
7. Bibliographie.....	16
8. Annexes.....	20

1. Introduction

Lorsque, suite à un arrêt cardio-respiratoire (ACR), la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) permet le retour d'une circulation spontanée (*return of spontaneous circulation*, ROSC), la grande majorité des patients se trouve dans un état comateux. L'amélioration de la prise en charge initiale, le traitement agressif de la maladie de post-réanimation (MPR), ainsi que l'introduction de l'hypothermie thérapeutique comme traitement neuroprotecteur précoce ont significativement amélioré la survie des sujets comateux après ACR. Au vu de ce nombre croissant de patients, il paraît essentiel d'améliorer notre capacité à prédire le pronostic neurologique à long terme. Ceci constitue un enjeu important puisque l'hospitalisation d'un patient comateux aux soins intensifs, ainsi que la poursuite des soins s'il persiste un handicap neurologique important, ont un coût sanitaire élevé. D'autre part, l'enjeu émotionnel pour la famille est très important.

Dans ce contexte, l'investigation clinique du coma post-anoxique essaye de mieux comprendre la physiologie de l'état comateux après un ACR, dans le but d'identifier des facteurs qui permettraient d'améliorer la prédiction du pronostic neurologique afin de faciliter la prise en charge et la prise de décision.

Suite à un ACR, une ischémie cérébrale globale avec un trouble du métabolisme et de l'homéostasie s'installe¹. Si la RCP permet le ROSC, il y a d'un côté un effet bénéfique lié à l'oxygénation, mais aussi une possible aggravation des lésions tissulaires cérébrales via notamment la formation de radicaux libres, phénomène nommé « syndrome de reperfusion »¹⁻³ et qui en plus ne se limite pas qu'au cerveau. Depuis les années 80 on nomme ce syndrome sous le nom de « maladie de post-réanimation » (MPR) (*postresuscitation disease*) ou de « syndrome post-arrêt cardiaque » (*post-cardiac arrest syndrome*), défini par l'ensemble des phénomènes aigus qui surviennent après ischémie-reperfusion globale^{1,2,4-6}. Les changements pathophysiologiques suivants en font typiquement partie :

- lésions cérébrales (= encéphalopathie post-anoxique) et perturbations de la perfusion cérébrale qui se manifestent cliniquement par un état comateux, des convulsions, des myoclonies et des troubles neurocognitifs^{1,6},
- dysfonction réversible du myocarde avec instabilité hémodynamique^{1,2,6-8},
- insuffisance surrénalienne^{2,6,9},
- coagulopathie avec activation de la cascade de coagulation^{1,2,6,10,11},
- état inflammatoire systémique intense d'allure septique avec activation des leucocytes, du système du complément et de la cascade de coagulation ainsi qu'une production augmentée de cytokines et une expression accrue des molécules d'adhésion endothéliales, d'où le nom de « sepsis like syndrome »^{2,6,12,13}

De nombreuses études ont cherché à trouver des facteurs prédisant le pronostic neurologique des patients comateux après un ACR, un sujet qui fait l'objet de plusieurs revues de littérature^{6,14-18}. Les facteurs suivants prédisant un mauvais état neurologique ont été validés par une revue publiée en 2006 et que nous citons ici intégralement¹⁹ :

- Examens cliniques neurologiques :
 - o « absence de réponse pupillaire ou du réflexe cornéen pendant les trois premiers jours après un ACR »
 - o « absence de réponse motrice ou réponse en extension stéréotypée à la douleur au-delà du troisième jour après un ACR »

- « état épileptique myoclonique pendant les 24 premières heures après un ACR »
- Tests neurophysiologiques :
 - « absence bilatérale du composant N20 de la réponse corticale des potentiels évoqués somatosensoriels (SSEPs) pendant les trois premiers jours après un ACR ou plus tard »
 - « électroencéphalographie (EEG) avec présence de « burst-suppression » spontané avec décharges épileptiformes généralisées, tracé micro-volté (< 20 microV) ou complexes périodiques généralisés sur un tracé EEG plat pendant les trois premiers jours après un ACR »
- Marqueurs biochimiques :
 - « Neuron specific enolase (NSE), marqueur de lésion neuronale aiguë, > 33µg/L pendant les trois premiers jours après un ACR »

D'autres facteurs, comme la durée de l'arrêt circulatoire (temps jusqu'au ROSC) ou une augmentation de la concentration sanguine de lactate, ont été fortement associés au mauvais pronostic neurologique après coma, mais sans être des variables pronostiques fiables ^{6,19,20}.

Cependant, suite notamment à deux grandes études randomisées qui ont prouvé l'impact favorable de l'hypothermie thérapeutique modérée (32-34°C pendant 12-24h) sur la survie et le pronostic neurologique ^{21,22}, celle-ci a été incorporée dans les directives internationales révisées de la réanimation cardio-pulmonaire en 2005 ^{23,24}. Depuis ce moment, l'hypothermie thérapeutique est appliquée comme traitement standard chez les patients comateux après un ACR et un ROSC.

Vu que l'hypothermie influence les différents facteurs utilisés dans la prédiction de l'état neurologique après coma ^{25,26}, il faut être prudent quant à l'utilisation de ceux-ci dans le contexte d'un patient comateux traité par hypothermie thérapeutique. Pour cette raison ces facteurs pronostiques, établis avant l'introduction de l'hypothermie thérapeutique, sont aujourd'hui remis en question ^{6,26,27}. Des nouvelles études sont menées pour vérifier la fidélité de ces facteurs dans le contexte de l'hypothermie thérapeutique modérée ^{20,26,28,29} et la recherche d'autres facteurs pronostiques continue, dans le but de viser une approche pronostique multimodale, c'est-à-dire intégrant les divers outils pronostiques actuellement disponibles.

La procalcitonine (PCT) est une protéine de la phase aiguë et le précurseur de l'hormone thyroïdienne calcitonine. Il s'agit d'un marqueur aigu bien connu de la réponse inflammatoire systémique et a été beaucoup étudiée aux soins intensifs dans le contexte du sepsis, où elle est utilisée comme outil diagnostique et pronostique ^{30,31}. Toutefois, des études ont démontré que la PCT n'est pas spécifique pour l'infection mais peut augmenter également dans le cas d'une réponse inflammatoire systémique d'origine non infectieuse, comme après circulation extra-corporelle lors de chirurgie cardiaque ³² ou lors de syndrome post arrêt cardiaque ^{33,34}. Depuis, sa valeur pronostique potentielle pour la prédiction de l'état neurologique après coma suite à un ACR est étudié et un lien entre l'augmentation de la concentration plasmatique de la PCT et le pronostic neurologique a été suggéré par des études préliminaires ³³⁻³⁷. Cependant il faut faire attention en comparant ces différentes études ayant inclus peu de patients et qui ont été menées dans différentes conditions, notamment sans ³³ ou avec l'application de l'hypothermie thérapeutique ³⁵ ou sans spécifier si elle était appliquée ^{34,36}, l'hypothermie pouvant altérer les concentrations de la PCT ²⁵.

2. Hypothèses, objectifs et valeurs escomptées

Suite à une durée prolongée d'arrêt circulatoire, on s'attend à une MPR et à une dysfonction d'organes plus importante. La réponse inflammatoire systémique y résultant (le « sepsis like syndrome ») devrait être plus marquée et la PCT plus élevée. Tout cela devrait se traduire dans un moins bon état neurologique et une mortalité plus importante.

Avec notre étude on veut évaluer l'utilité du dosage sanguin de la PCT pour le pronostic du coma sur encéphalopathie post-anoxique après ACR traité par hypothermie thérapeutique. Il s'agit d'examiner la relation entre la concentration plasmatique de la PCT et :

1. la MPR, quantifiée par:
 - la durée de l'arrêt circulatoire
 - le score de SOFA

2. le pronostic, quantifié par:
 - la mortalité hospitalière
 - la mortalité à trois mois
 - l'état neurologique à trois mois.

La valeur pronostique de la PCT sera ensuite comparée à celle de la NSE.

La mise en évidence d'une relation entre la PCT et le pronostic du coma post ACR permettrait d'améliorer sa prédiction précoce, et, en étant à l'avenir intégrée dans une approche de pronostic multimodal, pourrait aider à la prise de décision quant à la poursuite ou l'arrêt des soins, permettant donc une meilleure utilisation des ressources en soins.

3. Méthodologie

3.1 Type et cadre de l'étude

Il s'agit d'une analyse d'une base de données prospective récoltée dans le service de Médecine Intensive Adulte (SMIA) au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) à Lausanne, en Suisse. L'approbation pour l'accès aux informations médicales et la levée du secret professionnel à des fins de recherche était donnée par la Commission éthique de la recherche clinique de Lausanne.

3.2 Population analysée, critères d'inclusion et d'exclusion

La population étudiée était composée de 68 patients consécutifs, admis au SMIA du CHUV en raison d'un coma persistant après un ACR pendant la période de décembre 2009 à juillet 2011. Les patients étaient traités par hypothermie thérapeutique selon notre protocole de prise en charge au CHUV ([annexe 1a-c](#), page 20-22).

Le dosage systématique de la concentration plasmatique de la PCT a débuté en décembre 2009. De ce fait les patients traités avant cette date ont été exclus de cette étude. Les patients avec des données manquantes concernant l'étiologie de l'ACR, le rythme cardiaque initial, la durée de l'arrêt circulatoire, la mortalité hospitalière, la survie et l'état neurologique à trois mois ont également été exclus. Cinq patients n'ont pas eu de dosage de la concentration sanguine de NSE et chez un patient le score de SOFA du deuxième jour est manquant.

3.3 Interventions et prise en charge des patients

Les patients ont été réanimés en accord avec notre algorithme de prise en charge du CHUV et ont tous été traités par hypothermie thérapeutique visant 33-34°C (température vésicale) dès leur arrivée à l'hôpital et maintenue pendant 24 heures (protocole [annexe 1a-c](#), page 20-22). Une réduction rapide de la température corporelle était obtenue par des infusions froides et des poches à glaces posé sous les aisselles, sur le torse et les plis inguinaux. La température était ensuite maintenue par refroidissement externe contrôlée à l'aide d'un système de thermorégulation automatique computerisé (système « Arctic Sun »), suivi d'un réchauffement passif (0.2-0.4°C/h, puis maintien de la température < 38°C jusqu'à 48h). La sédation, l'analgésie et la curarisation pendant l'hypothermie étaient obtenus par l'administration de midazolam (0.1 mg/kg/h intraveineuse [iv]), de fentanyl (100-150 µg/h iv) et de vécuronium (0.1 mg/kg iv), respectivement. Les patients étaient tous ventilés mécaniquement. Une tension artérielle moyenne de > 70 mmHg, une concentration sanguine de lactate de < 2.5mmol/l et une diurèse de > 0.5 ml/kg/h étaient ciblés. Une glycémie de 6-8 mmol/l était visée.

3.4 Récolte des données, moyens et outils de recherche

Les données démographiques, cliniques et de laboratoire ont été récoltés prospectivement. L'étiologie de l'ACR a été dichotomisé en origine cardiaque vs. non-cardiaque et le rythme cardiaque initial en fibrillation ventriculaire (FV) vs. non-FV, incluant l'asystolie et l'activité électrique sans pouls. La durée totale de l'arrêt circulatoire (temps jusqu'au ROSC) a été déterminée selon le protocole d'Utstein.

Pour tous les patients les concentrations plasmatiques de la PCT et de la NSE ont été dosées au laboratoire central du CHUV selon une procédure standardisée, en utilisant des essais disponibles dans le commerce. Le dosage était sérié entre 24 et 72 heures. Les valeurs maximales des concentrations plasmatiques de la PCT (PCTmax) et de la NSE (NSEmax) dosées pendant les premières 72 h ont ensuite été retenues pour toutes les analyses statistiques.

La sévérité de la MPR a été évaluée à l'aide de la durée de l'arrêt circulatoire et du score de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment score*) qui a été calculé rétrospectivement pour le jour d'admission (journée 0, 0 – 24h) et pour les journées 1 (24 – 48h) et 2 (48 – 72h) après l'ACR. Le score de SOFA est un bon moyen pour évaluer la survenue et le degré de la dysfonction d'organes des patients aux soins intensifs^{38,39}. Il est calculé à partir de l'addition des scores de 0 à 4 de six différents systèmes (respiratoire, coagulation sanguine, hépatique, cardiovasculaire, système nerveux central et rénal), correspondant au degré de leur dysfonction (annexe 2, page 23). Les valeurs maximales des scores de SOFA du jour d'admission et des journées 1 et 2 (SOFA J0, J1, J2) ont été retenues pour les analyses.

La mortalité hospitalière et la mortalité à trois mois ont été retenues. L'état neurologique à trois mois a été évalué à l'aide des « Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories » (CPC)^{40,41} (annexe 3, page 23). Le CPC était dichotomisé en bonne récupération (CPC 1 = pas de handicap ; CPC 2 = handicap modéré) et mauvaise récupération (CPC 3 = handicap sévère ; 4 = état végétatif ; 5 = décès).

3.5 Méthode d'analyse des données

Le software JMP 8 a été utilisé pour l'analyse statistique. Les associations entre âge, durée de l'arrêt circulatoire, SOFA J0-2, pronostic (mortalité hospitalière, mortalité à 3 mois, état neurologique à 3 mois) et PCTmax ainsi que NSEmax ont été examinées par analyse univariée avec des tests non-paramétriques (test de Wilcoxon). Les divers coefficients de corrélation (r) ont été analysés à l'aide du test de Pearson.

4. Résultats

4.1 Caractéristiques de la population analysée

La population analysée était constituée de 68 patients consécutifs présentant un coma après ACR, admis dans le Service de Médecine Intensive Adulte sur une période de 20 mois et ayant été traités par hypothermie thérapeutique. Les données de base démographiques et cliniques sont résumées dans le **tableau I** :

Tableau I - Description de la population analysée	
nombre de patients	68
age médiane (<i>années</i>)	65 (56 - 74)
sexe féminin (%)	16 (23.5%)
étiologie de l'ACR	
pulmonaire (%)	17 (25%)
cardiaque (%)	51 (75%)
rythme initial	
non FV (%)	23 (33.8%)
FV(%)	45 (66.2%)
durée de l'arrêt circulatoire (<i>min</i>)	20.5 (15 - 30)
mortalité hospitalière	
survivants (%)	32 (47.1%)
décédés (%)	36 (52.9%)
mortalité à 3 mois	
survivants (%)	29 (42.6%)
décédés à 3 mois (%)	39 (57.4%)
état neurologique à 3 mois	
bon état neurologique (%)	24 (35.3%)
mauvais état neurologique (%)	44 (64.7%)

FV fibrillation ventriculaire; *non FV* asystolie, activité électrique sans pouls
Les variables continues sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile)

4.2 Relation entre PCT et maladie de post-réanimation

Une association entre la PCTmax et la sévérité de la MPR a été mise en évidence. Il existait une corrélation linéaire significative ($r= 0.389$, Pearson) entre PCTmax et la durée de l'arrêt circulatoire (**figure 1**, page 11). La PCTmax était également significativement associée ($p<0.001$) à un score de SOFA plus élevé aux divers temps étudiés (**tableau II**, page 11). En outre, notre étude démontrait un lien significatif entre la durée de l'arrêt circulatoire et les scores de SOFA J1 et J2 (**tableau III**, page 11).

Figure 1 - PCT et NSE en fonction de la durée de l'arrêt circulatoire

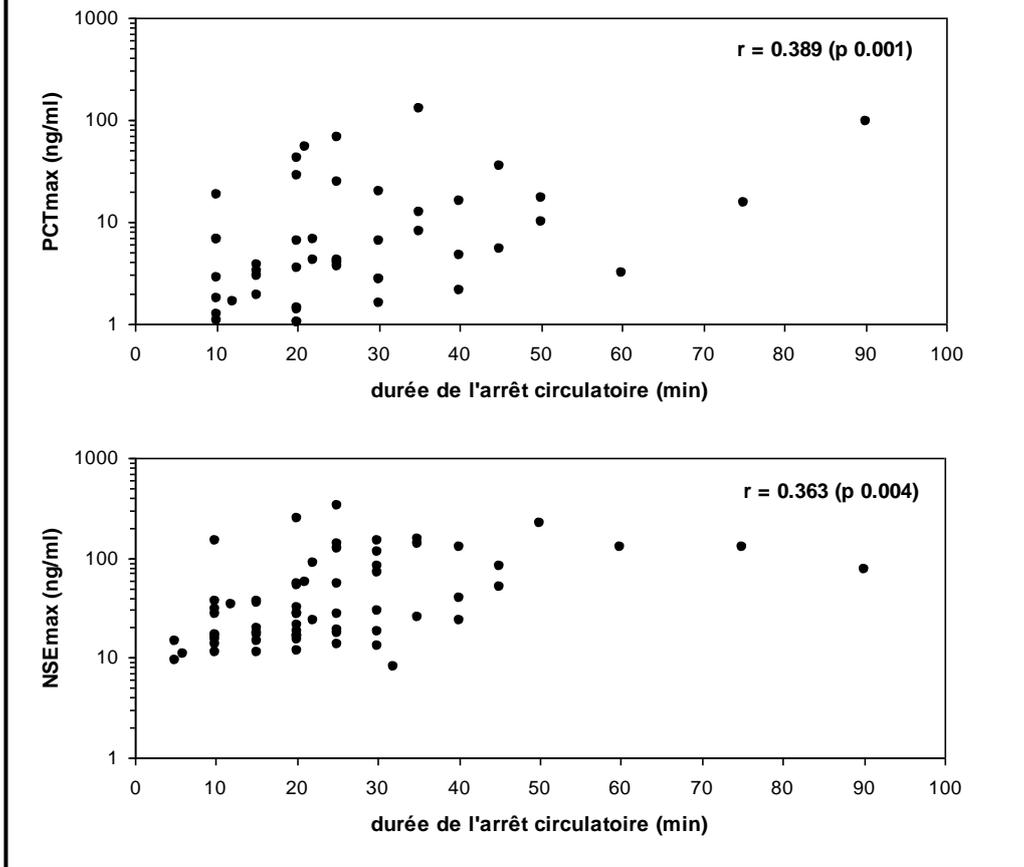


Tableau II - Lien entre PCT, NSE et score de SOFA

variable	SOFA J0	SOFA J1	SOFA J2
	r	r	r
PCTmax (ng/ml)	0.427 (p<0.001)	0.487 (p<0.001)	0.471 (p<0.001)
NSEmax (ng/ml)	0.261 (p 0.040)	0.281 (p 0.026)	0.230 (p 0.069)

PCT procalcitonine, *NSE* neuron spécifique enolase, *SOFA J0/1/2* score de SOFA du jour 0 à 2
r coefficient de corrélation

Tableau III - Lien entre le score de SOFA et la durée de l'arrêt circulatoire

variable	durée de l'arrêt circulatoire r
SOFA J0	0.182 (p 0.138)
SOFA J1	0.290 (p 0.016)
SOFA J2	0.359 (p 0.003)

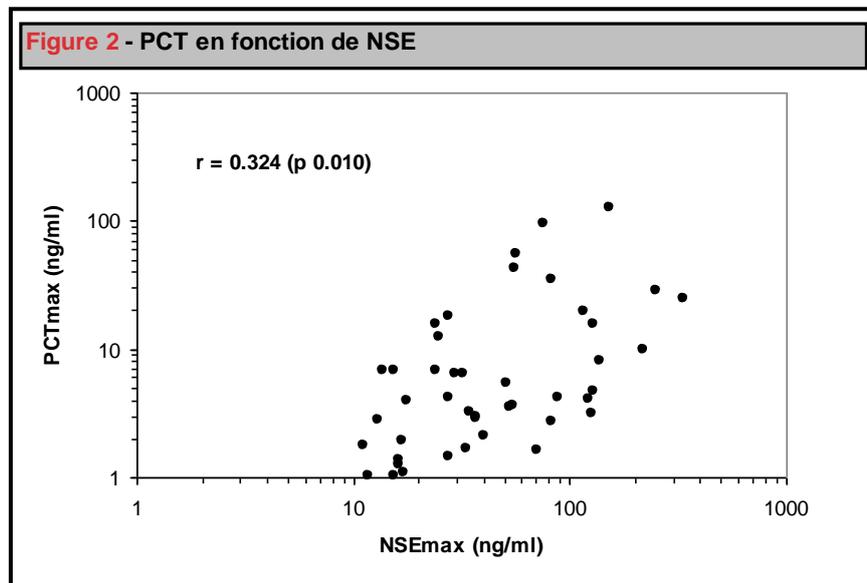
SOFA J0/1/2 score de SOFA du jour 0 à 2,
r coefficient de corrélation

4.3 Relation entre PCT et pronostic

Les différents groupes analysés selon l'issue étaient homogènes par rapport au sexe, l'âge, l'étiologie de l'ACR et le rythme cardiaque initial (tableau IV, page 13). Dans notre cohorte de patients, nous avons pu mettre en évidence une association significative entre la PCTmax et le pronostic (tableau IV, page 13). Concernant la mortalité hospitalière, la PCTmax était significativement plus élevée chez les décédés que chez les survivants ($p=0.032$). On retrouvait une association significative pour la mortalité à 3 mois ($p=0.034$) et une tendance forte ($p=0.067$) pour l'état neurologique à 3 mois.

4.4 Comparaison PCT – NSE

Notre étude démontre une corrélation linéaire significative entre la PCTmax et la NSEmax (figure 2) :



Concernant la MPR, une corrélation significative entre celle-ci et la NSEmax a été trouvée. Toutefois cette relation était moins forte pour la NSE que pour la PCT (figure 1, page 11; tableau II, page 11).

Concernant le pronostic, la valeur prédictive de la NSEmax était significative et plus forte que celle de la PCTmax (tableau IV, page 13).

Tableau IV - Description selon l'issue											
variable	mortalité hospitalière			mortalité à 3 mois			état neurologique à 3 mois			ROC	
	survivants (n=32)	décédés (n=36)	valeur p	survivants (n=29)	décédés (n=39)	valeur p	bon état neurologique (n=24)	mauvais état neurologique (n=44)	valeur p	ROC	ROC
PCTmax (ng/ml)	1,4 (0,6 - 6,2)	3,9 (1,0 - 16,8)	0,032	1,4 (0,5 - 6,0)	3,8 (1,0 - 15,6)	0,034	1,4 (0,5 - 6,2)	3,5 (1,0 - 11,8)	0,067	0,649 (p 0,339)	0,634 (p 0,534)
NSEmax (ng/ml)	18,1 (14,6 - 31,7)	81,7 (24,0 - 135,2) ^a	<0,0001	18,9 (15,0 - 32,7)	55,7 (19,3 - 130,7) ^a	0,001	18,7 (14,9 - 31,7)	52,4 (18,1 - 127,8) ^a	0,003	0,738 (p 0,003)	0,727 (p 0,008)
Sexe											
féminin (%)	9/32 (28,1)	7/36 (19,4)	0,400	8/29 (27,6)	8/39 (20,5)	0,497	7/24 (29,2)	9/44 (20,5)	0,418		
masculin (%)	23/32 (71,9)	29/36 (80,6)		21/29 (72,4)	31/39 (79,5)		17/24 (70,8)	35/44 (79,6)			
âge (années)	65,0 (56,5 - 76,5)	64,5 (55,3 - 71,8)	0,450	62 (53,0 - 74,0)	65 (56,0 - 74,0)	0,687	62,0 (51,5 - 74,0)	65,5 (56,3 - 73,8)	0,667		
étiologie											
pulmonaire (%)	8/32 (25,0)	9/36 (25,0)	1,000	6/29 (20,7)	11/39 (28,2)	0,479	5/24 (20,8)	12/44 (27,3)	0,558		
cardiaque (%)	24/32 (75,0)	27/36 (75,0)		23/29 (79,3)	28/39 (71,8)		19/24 (79,2)	32/44 (72,7)			
rythme											
non FV (%)	10/32 (31,3)	13/36 (36,1)	0,672	8/29 (27,6)	15/39 (38,5)	0,349	5/24 (20,8)	18/44 (40,9)	0,095		
FV (%)	22/32 (68,8)	23/36 (63,9)		21/29 (72,4)	24/39 (61,5)		19/24 (79,2)	26/44 (59,1)			
durée de l'AC	20,0 (10,0 - 30,0)	25,0 (20,0 - 33,8)	0,038	20,0 (10,0 - 30,0)	25,0 (20,0 - 30,0)	0,107	20,0 (10,0 - 28,8)	25,0 (16,3 - 33,8)	0,042		

PCT: procalcitonine, NSE: neuron spécifique enolase, FV: fibrillation ventriculaire, AC: durée de l'arrêt circulatoire, ROC: receiver operating characteristic

Les variables continues sont exprimées sous forme de médiane (écart interquartile)

Note: ^a donné manquant chez 5 patients, ^b donné manquant chez 1 patient

5. Discussion

5.1 Maladie de post-réanimation

Notre étude montre qu'il y a une corrélation significative entre la PCT et la sévérité de la MPR, quantifiée par la durée de l'arrêt circulatoire et le score de SOFA. Une durée prolongée d'ACR et l'ischémie-reperfusion cérébrale et systémique y résultant aboutit à une maladie de post-réanimation, avec dysfonction d'organes plus importante et un score de SOFA plus élevé. En plus, l'inflammation systémique secondaire à la MPR (« sepsis like syndrome ») est plus marquée avec une durée d'ACR plus long, ce qui se traduit par une concentration plasmatique de PCT plus élevée. Ces résultats sont en accord avec le concept et les phénomènes physiopathologiques liés au syndrome post arrêt-cardiaque exposés dans l'introduction¹⁻⁶ et identifie la PCT comme nouveau marqueur de la MPR. Dans ce contexte, la PCT n'est pas exclusivement un marqueur d'infection sévère/sepsis mais également d'une réponse inflammatoire systémique d'origine non infectieuse « sepsis like », tel que lors de MPR³²⁻³⁴.

En comparant la PCT à la NSE (marqueur pronostique de référence) on s'aperçoit que la corrélation avec la sévérité de la MPR était plus forte pour la PCT que pour la NSE. Ceci peut s'expliquer en se rappelant que la NSE est surtout un marqueur spécifique des lésions neurologiques alors que la PCT est un marqueur de la réponse inflammatoire systémique globale et alors plus directement en lien avec le « sepsis like syndrome » de la MPR. La complémentarité de ces deux marqueurs relève également une utilité clinique potentielle.

Le dosage de la concentration plasmatique de la PCT, étant un test précoce et rapidement disponible dans tous les centres hospitaliers (contrairement à la NSE, qui n'est actuellement pas disponible partout), ainsi que sa meilleure corrélation avec la MPR que la NSE semble suggérer que son dosage pourrait servir comme outil pronostic supplémentaire dans la phase aiguë de la MPR après ACR avec coma post-anoxique et traité par hypothermie thérapeutique. Des études à plus large échelle sont en cours pour confirmer ces résultats.

5.2 Pronostic

La durée de l'arrêt circulatoire a été fortement associée au mauvais pronostic neurologique après coma suit à un ACR^{6,19,20}. Cette observation s'est reproduite dans notre étude. On a pu démontrer un lien significatif entre le temps jusqu'au ROSC et la mortalité hospitalière ainsi que l'état neurologique à trois mois.

Dans notre étude nous avons pu mettre en évidence une association entre la PCT et le pronostic. En comparaison avec la PCTmax, la corrélation de la NSEmax avec la mortalité ainsi que l'état neurologique était plus forte. La différence des concentrations entre les survivants vs. non-survivants, ainsi que les patients avec bonne vs. mauvaise récupération neurologique étaient également plus marquée pour la NSEmax. La NSEmax avait une valeur prédictive supérieure pour le pronostic. Comme déjà mentionné, ceci paraît cohérent, vu que la PCT est un marqueur de réponse inflammatoire systémique, alors que la NSE est un marqueur de lésion neuronale aiguë, de dégât tissulaire cérébrale et est étroitement en lien avec le pronostic neurologique et la mortalité après coma post-anoxique.

5.3 Limites

La première limitation est constituée par la taille réduite de l'échantillon. Cette étude a pour l'instant un caractère préliminaire. Sur la base de ces données encourageantes, nous allons poursuivre l'analyse en incluant un plus grand nombre de patients.

6. Conclusion

La valeur plasmatique maximale de PCT à la phase aiguë du coma post-ACR corrèle avec la durée de l'arrêt circulatoire, la sévérité de la MPR et est associée à la mortalité hospitalière et à l'état neurologique à trois mois des patients avec coma post-anoxique après ACR et traités par hypothermie thérapeutique. Ces associations sont également observables pour les concentrations plasmatiques de la NSE. Cependant, en comparaison avec la NSEmax, la PCTmax a une valeur prédictive supérieure pour la sévérité de la MPR et inférieure pour le pronostic.

Ces données suggèrent que la PCT peut être un marqueur utile dans la prise en charge des patients comateux après ACR et hypothermie thérapeutique. Des études à plus large échelle sont en cours pour confirmer ces résultats.

7. Bibliographie

1. Schneider A, Böttiger BW, Popp E. Cerebral Resuscitation After Cardiocirculatory Arrest. *Anesthesia & Analgesia*. 2009 März;108(3):971–979.
2. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainau J-F, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: A sepsis-like syndrome? *Current Opinion in Critical Care*. 2004 Juni;10(3):208–12.
3. Sakamoto A, Ohnishi S, Ohnishi T, Ogawa R. Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain. *Brain Res*. 1991 Juli;554 (1-2):186–92.
4. Negovsky VA. The second step in resuscitation - the treatment of the 'post-resuscitation' disease. *Resuscitation*. 1972 März;1(1):1–7.
5. Negovsky V. Postresuscitation disease. *Crit Care Med*. 1988 Okt;16 (10):942–6.
6. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, u. a. Post-Cardiac Arrest Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Prognostication: A Consensus Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*. 2008 Dez;118(23):2452–83.
7. Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: An example of global myocardial stunning. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996 Juli;28(1):232–40.
8. Laurent I, Monchi M, Chiche J-D, Joly L-M, Spaulding C, Bourgeois B, u. a. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002 Dez;40(12):2110–6.
9. Hékimian G, Baugnon T, Thuong M, Monchi M, Dabbane H, Jaby D, u. a. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock*. 2004 Aug;22(2):116–9.
10. Böttiger BW, Motsch J, Böhler H, Böker T, Aulmann M, Nawroth PP, u. a. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation*. 1995 Nov 1;92(9):2572–8.
11. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, u. a. Coagulopathy After Successful Cardiopulmonary Resuscitation Following Cardiac Arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Juli;46(1):21–8.

12. Böttiger BW, Motsch J, Braun V, Martin E, Kirschfink M. Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans. *Crit Care Med.* 2002 Nov;30:2473–80.
13. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Out-of-hospital cardiac arrest increases soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase associated with endothelial injury. *Intensive Care Medicine.* 2000 Jan;26(1):38–44.
14. Levy D, Caronna J, Singer B, Lapinski R, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA.* 1985 März 8;253(10):1420–6.
15. 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 Dez;352(9143):1808–12.
16. Zingler V, Krumm B, Fassbender K, Pohlmann-Eden B. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: A multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur Neurol.* 2003;49:79–84.
17. Booth CM. Is This Patient Dead, Vegetative, or Severely Neurologically Impaired?: Assessing Outcome for Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2004 Feb;291(7):870–9.
18. Zandbergen EGJ, Hijdra A, Koelman JH, Hart A, Vos P, Verbeek M, u. a. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology.* 2006 Jan 10;66(1):62–8.
19. Wijdicks EFM. Practice Parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006 Juli;67(2):203–10.
20. Oddo M, Ribordy V, Feihl F, Rossetti AO, Schaller M-D, Chioloro R, u. a. Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: A prospective study. *Critical Care Medicine.* 2008 Aug;36(8):2296–301.
21. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic outcome after Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346:549–56.
22. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, u. a. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346:557–63.
23. American Heart Association. 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2005;112:IV1–IV211.

24. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. *Resuscitation*. 2005;67:S1–S189.
25. Fries M, Stoppe C, Brücken D, Rossaint R, Kuhlen R. Influence of mild therapeutic hypothermia on the inflammatory response after successful resuscitation from cardiac arrest. *Journal of Critical Care*. 2009 Sep;24(3):453–7.
26. Samaniego EA, Persoon S, Wijman CAC. Prognosis After Cardiac Arrest and Hypothermia: A New Paradigm. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 Okt;11(1):111–9.
27. Josephson SA. Predicting neurologic outcomes after cardiac arrest: The crystal ball becomes cloudy. *Ann Neurol*. 2010 März;67(3):A5–A6.
28. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: A prospective study. *Ann Neurol*. 2010;NA–NA.
29. Oddo M, Rossetti AO. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Current Opinion in Critical Care*. 2011 Juni;17(3):254–9.
30. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 1993 Feb;341(8844):515–8.
31. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Critical Care Medicine*. 2006 Okt;34(10):2596–602.
32. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schüttler J, Schick C. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998 Juli;24(7):680–4.
33. Fries M. Procalcitonin serum levels after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2003 Okt;59(1):105–9.
34. Adib-Conquy M, Monchi M, Goulenok C, Laurent I, Thuong M, Cavaillon J-M, u. a. Increased Plasma Levels of Soluble Triggering Receptors Expressed on Myeloid Cells 1 and Procalcitonin after Cardiac Surgery and Cardiac arrest without Infection. *Shock*. 2007 Okt;28(4):406–10.
35. Hayashida H, Kaneko T, Kasaoka S, Oshima C, Miyauchi T, Fujita M, u. a. Comparison of the Predictability of Neurological Outcome by Serum Procalcitonin and Glial Fibrillary Acidic Protein in Postcardiac-Arrest Patients. *Neurocrit Care*. 2009 Dez;12(2):252–7.
36. Los Arcos M, Rey C, Concha A, Medina A, Prieto B. Acute-phase reactants after paediatric cardiac arrest. Procalcitonin as marker of immediate outcome. *BMC Pediatr*. 2008;8(1):18.
37. Mongardon N, Legriel S, Lemiale V, Cariou A. Prediction of Neurological Outcome After Cardiac Arrest: Is Serum Procalcitonin the Future? *Neurocrit Care*. 2010 Mai;13(1):159–60.

38. Vincent J-L, de Mendonca, Arnold, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P, u. a. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* 1998 Nov;26(11):1793–800.
39. Moreno R, Vincent J-L, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, u. a. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Medicine.* 1999 Juli;25(7):686–96.
40. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975 März;1(7905):480–4.
41. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, u. a. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: The Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation.* 1991 Aug;(84):960–75.

8. Annexes

Annexe 1a - Protocole



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS
Dpt des Centres interdisciplinaires et de la Logistique médicale
Service de Médecine Intensive Adulte

Protocole

Hypothermie Thérapeutique lors de Coma Post-Arrêt Cardiaque



♦ INDICATIONS :

1. Indications **absolues** :
 - Coma après arrêt cardio-respiratoire (ACR) extra-hospitalier (EH) sur fibrillation ventriculaire (FV) ou TV sans pouls
2. Indications **relatives**, à discuter avec le médecin-cadre:
 - Coma après ACR EH sur asystolie ou activité électrique sans pouls
 - Coma après ACR intra-hospitalier
3. Déterminants pronostiques : durée ACR (**time to ROSC**), âge, co-morbidités
4. Une instabilité hémodynamique/état de choc post-réanimation ne constitue pas une contre-indication à l'hypothermie thérapeutique
5. Données initiales :
 - durée totale ACR (Time to ROSC)
 - ACR avec/sans témoin
 - Lactate 1^{ère} gazométrie au dé choc

Le CDC en charge du malade envoie un e-mail à sia.hypothermie@chuv.ch et remplit la feuille « Données Registre » (Bureau 12)

♦ OBJECTIFS HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE (HT):

1. TEMPERATURE CIBLE (T° vésicale): 33-34°C
2. DUREE TOTALE HT 33-34°C : 24 HEURES

♦ PROCEDURE :

1. **INDUCTION HT. ! atteindre le plus rapidement possible la T° cible !**
 - Ringer-Lactate ou NaCl 0.9% isotonique froid (4°C) (frigo salle de dé choc + SIA 12) 1L en 30 min; à répéter ad 2L en 60-90 min, selon PaO₂/FIO₂ et réponse T°, encore 1-2 X 500 mL + poches à glaces (aisselle, torse, plis inguinaux)
 - TAM > 70 mmHg ; bolus Dormicum 0.1 mg/kg + Fentanyl 100µg + Norcuron 0.1 mg/kg
 - Poser sonde vésicale avec thermistance pour système Arctic Sun
 - Evaluer indication à une coronarographie en urgence
 - Indication absolue : **STEMI**
 - ! Poursuite HT en salle de cath (idem en cas de CT-scan) !
2. **MAINTIEN HT.** Système Arctic Sun® (cf. local matériel à côté du dé choc de médecine)
3. **RECHAUFFEMENT.** Réchauffement passif (0.2-0.4°C/h). Ne pas dépasser 0.5°C/h.
4. **CONTROLE TEMPERATURE.** Maintien T° < 38°C jusqu'à 48 h (=> perfusions froides ± poches à glaces.



❖ **MONITORAGE / INTERVENTIONS THERAPEUTIQUES :**

1. **Hémodynamique**

- > Voie veineuse centrale
 - Cathéter de Swan-Ganz ou PICCO si instabilité hémodynamique
- > Cibles : TAM > 70 mmHg; lactate < 2.5mmol/L, diurèse > 0.5 mL/kg/h
 - ↓ FC + DC en HT
 - généralement bien toléré, éviter sur-traitement d'amines

2. **Sédation – analgésie**

- > Midazolam (Domicum) 0.1 mg/kg/h
 - > Fentanyl 100-150 µg/h
3. **Curarisation**
- > Esmeron bolus 0.6 mg/kg en réserve si frissons
 - Réponse TOF pas toujours fiable en hypothermie
 - ☒ **STOP sédation – analgésie – curarisation dès que T° > 35°C !**

4. **Prévention arythmies**

- > K⁺ 4.0-4.5 mmol/L, Mg⁺⁺ 1.0-1.4 mmol/L (suivi aux 4-6 h jusqu'à la fin du réchauffement)
- > Cave shift K⁺ : ↓ K⁺ pendant maintien HT, ↑ K⁺ pendant réchauffement

5. **Ventilation mécanique**

- > Mode VAC, assisté-contrôlé
- > PaCO₂ 36-40 mmHg
- > PaO₂ 90-100 mmHg
- > PEEP 5 cmH₂O
- > Gazométrie normalisée à 37°C (technique « alpha-stat »)

6. **Glycémie-nutrition**

- > Glycémie 6-8mmol/L : cave possible résistance à l'insuline pendant HT
- > Dès que T° > 35°C, débiter nutrition entérale + micronutriments standard (cf.NUTSIA)

7. **Prophylaxie pneumonie d'aspiration**

- > Augmentin 1.2 gr 4 X / jour pendant 3 j, puis selon clinique/Rx. thorax/procalcitonine (PCT)
- > Dosage PCT 1^{ère} prise de sang aux SMIA + j 3 après admission

8. **Dosages sanguins**

- > **A ~ 24H^e et à ~ 48H^e, dosage :**
 - Procalcitonine (PCT)
 - Neuron Specific Enolase (NSE), cf. bon endocrinologie **BON N°040**
- =>> **ACHEMINER LE PRELEVEMENT AU LABO BH 19, NE PAS ENVOYER PAR PNEUMATIQUE**

***heure approximative, en fonction des horaires d'analyse (cf. bons PCT et NSE)**

9. **Neuromonitoring**

- > **EEG continu :**
 - selon disponibilité EEG (bip Dr. Rossetti/consultant NLG)
 - dès admission aux SI, poursuite jusqu'à la fin du réchauffement
- > **Potentils évoqués :** dès que T° > 35°C (bip Dr. Rossetti/consultant NLG)



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS
Dpt des Centres interdisciplinaires et de la Logistique médicale
Service de Médecine Intensive Adulte

Protocole

10. **Traitement anti-épileptique**

- > dans l'urgence : benzodiazépines (Rivotril ou Dornicum) ± propofol
- > **éviter phénytoïne** et préférer Keppra ou valproate (Orfiril ou Dépakine)
 - o dose ad avis Dr. Rossetti/consultant NLG

◆ **DONNEES REGISTRE HYPOTHERMIE THERAPEUTIQUE:**

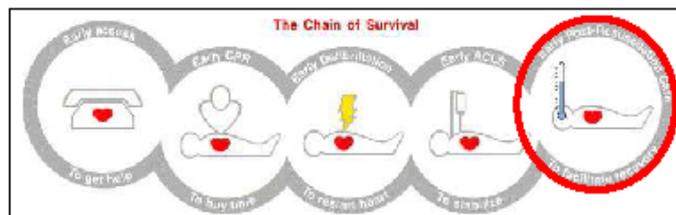
Le CDC en charge du malade remplit la feuille « Données Registre Hypothermie Thérapeutique », qui se trouve dans le bureau des médecins aux Unités 1-2.

Numéros utiles :

LAURENT GATTLEN (64103), FREDERIK DELODDER (742927)

MAURO ODDO (61246)

ANDREA ROSSETTI (741326), MALIN MAEDER (741249) (EEG-POT. EVOQUES)



Annexe 2 - Score de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ³⁹					
score de SOFA	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂	> 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Coagulation Thrombocytes x 10 ³ /mm ³	< 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Foie Bilirubin, mg/dl	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 5.9	6.0 - 11.9	> 12.0
Cardiovasculaire Hypotension ^a	absente	PAM < 70	Dopamine ≤ 5 ou Doputamine	Dopamine < 5 ou epinephrine ≤ 0.1 ou norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 1.5 ou epi- nephrine > 0.1 ou nor- epinephrine > 0.1
Système nerveux central Glasgow coma score	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rein Creatinine, mg/dl ou diurèse	< 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9 ou < 500 ml/jour	> 5.0 ou < 200 ml/jour
PAM Pression Artérielle Moyenne ; ^a administration des substances adrénérgiques pour au moins 1h en µg/kg/min					

Annexe 3 - Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories (CPC) ^{40,41}
CPC 1 - Good cerebral performance. Conscious. Alert, able to work and lead a normal life. May have minor psychological or neurological deficits (mild dysphasia, nonincapacitating hemiparesis or minor cranial nerve abnormalities).
CPC 2 - Moderate cerebral disability. Conscious. Sufficient cerebral function for part-time work in sheltered environment or independent activities of daily life (dressing, traveling by public transportation and preparing food). May have hemiplegia, seizures, ataxia, dysarthria, dysphasia or permanent memory or mental changes.
CPC 3 - Severe cerebral disability. Conscious. Dependent on others for daily support because of impaired brain function (in an institution or at home with exceptional family effort). At least limited cognition. Includes a wide range of cerebral abnormalities from ambulatory with severe memory disturbance or dementia precluding independent existence to paralytic and able to communicate only with eyes, as in the locked-in syndrome.
CPC 4 - Coma, vegetative state. Not conscious. Unaware of surroundings, no cognition. No verbal or psychological interactions with environment.
CPC 5 - Death. Certified brain dead or dead by traditional criteria.