

COMMENT PRÉDIRE L'ÉVOLUTION DU COMA POST-ANOXIQUE ?

M. KIRSCH (1, 2), P. BOVEROUX (1, 2), P. MASSION (3), B. SADZOT (4), M. BOLY (1, 4), B. LAMBERMONT (5)
M. LAMY (2), P. DAMAS (3), F. DAMAS (6), G. MOONEN (1, 4), S. LAUREYS (1, 4), D. LEDOUX (1, 3)

RÉSUMÉ : La plupart des patients qui restent dans le coma plus de quelques heures après une ischémie cérébrale globale n'évolueront pas favorablement. Il existe des facteurs qui permettent de prédire de façon précoce une évolution défavorable : un score moteur de Glasgow inférieur ou égal à 2, l'absence de réflexes pupillaires ou cornéens, des tracés EEG de type isoélectrique ou «burst-suppression», l'absence de réponse corticale (onde N20) lors des potentiels évoqués somesthésiques, un taux sérique de Neuron-Specific Enolase (NSE) supérieur à 33 µg/L. Tous ces éléments peuvent aider le réanimateur dans ses contacts avec la famille (critères objectifs, reproductibles) ainsi que dans la planification du niveau de soins. Nous proposons ici un algorithme d'aide au pronostic en cas de coma post-anoxique.

MOTS-CLÉS : *Coma post-anoxique - Facteurs pronostiques - Potentiels évoqués - EEG - Marqueurs biochimiques*

INTRODUCTION

Le coma post-anoxique est la troisième cause de coma après les traumatismes et les intoxications médicamenteuses. Environ 80% des patients qui survivent à un arrêt cardiaque avec une réanimation cardio-pulmonaire présenteront un coma (1) (Fig. 1). Plus la durée de celui-ci est longue, plus les chances de récupération diminuent (2). Dans ce cadre, il est souhaitable de disposer d'indicateurs prédictifs de l'évolution qui soient précoces, fiables et aisément disponibles. L'information fournie par ces derniers sera utile pour la réflexion sur la planification du niveau de soins. Ils permettent également aux médecins d'apporter aux familles une information claire et objective.

QU'ENTEND-ON PAR UNE ÉVOLUTION NON FAVORABLE ?

Le coma est caractérisé par deux composantes. La première composante est l'absence d'éveil qui se manifeste par une absence d'ouverture des yeux même à la stimulation. La seconde est l'absence de conscience de soi et de son environnement. Dans le meilleur des cas, le patient

PREDICTING PROGNOSIS IN POST-ANOXIC COMA
SUMMARY : Most patients who remain comatose for a few hours after a period of global cerebral ischemia have a poor prognosis. Early identification of these patients is desirable to reduce uncertainty about treatment and non-treatment decisions, and to improve relationships with the family. The absence of pupillary light response and corneal reflexes, absent or stereotyped extension motor response to noxious stimulation (3 days after insult); myoclonus status epilepticus; absence of cortical N20 response on somatosensory evoked potential studies; generalised suppression or burst-suppression EEG and serum neuron-specific enolase above 33 µg/L (sampled 1-3 days after insult) have been shown to predict poor outcome. We here propose an algorithm to help intensive care physicians' clinical decision making in post-anoxic coma.
KEYWORDS : *Coma - Brain death - Evoked potentials - Electroencephalogram - Outcome - Neuron specific enolase*

se rétablit rapidement. Dans le pire des cas, il évolue vers la mort cérébrale qui est définie comme la perte irréversible de toutes les fonctions cérébrales. Entre les deux, existent différentes entités cliniques caractérisées par un niveau de conscience plus ou moins altérée (Fig. 1). L'état végétatif (3) est caractérisé par une récupération de l'état d'éveil, le patient ouvre les yeux et récupère un cycle veille-sommeil. Il ne présente cependant aucune activité motrice volontaire et n'a aucune conscience de son environnement (ni de lui-même). Cet état peut être transitoire ou irréversible. Dans le coma post-anoxique, les chances de récupération après 3 mois d'état végétatif deviennent statistiquement

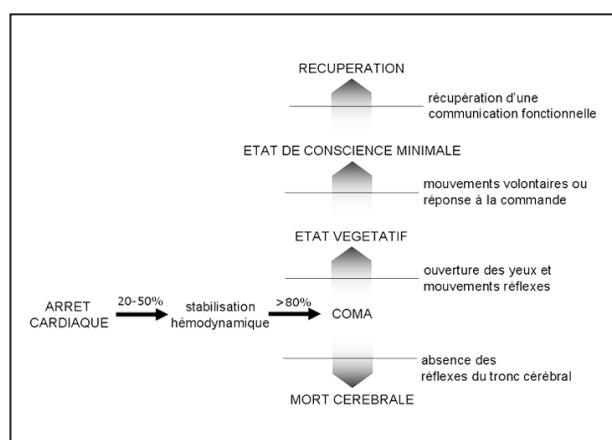


Figure 1. Evolution après un arrêt cardiaque. Adapté de Noirhomme Schnakers et Laureys. «A twitch of consciousness : defining the boundaries of vegetative and minimally conscious states». *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, sous presse.

- (1) Coma Science Group, Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège.
(2) Service d'Anesthésie -Réanimation, CHU Sart Tilman, Liège.
(3) Service des Soins Intensifs, CHU Sart Tilman, Liège.
(4) Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège.
(5) Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.
(6) Département des Soins Intensifs, CHR Citadelle et Université de Liège.

proches de zéro; on parle alors d'état végétatif permanent (4).

Certains patients évoluent de l'état végétatif vers l'état de conscience minimale (5) caractérisé par l'apparition de réponses motrices à la commande, d'une poursuite visuelle soutenue et/ou d'une localisation de stimulations nociceptives. Ces comportements peuvent être fluctuants, mais doivent être reproductibles. Dès que le patient communique, verbalement ou non, ou qu'il est capable d'utiliser des objets, on dit qu'il émerge de l'état de conscience minimale.

Une dernière entité clinique est possible, le «locked-in syndrome» (6). Le patient est conscient mais incapable de se manifester par des gestes ou par la parole. Il ne peut communiquer que par des mouvements oculo-palpébraux (23).

L'«American Academy of Neurology» (7) a défini l'évolution défavorable comme soit le décès ou l'état végétatif après un mois, soit le décès ou l'état végétatif ou l'incapacité sévère requérant un «nursing» lourd quotidien à 6 mois.

QUELS SONT LES CRITÈRES ASSOCIÉS À UN MAUVAIS PRONOSTIC ?

Nous nous basons ici en partie sur la revue publiée par Wijdicks et al. (7) portant sur 391 publications de 1966 à 2006. Nous allons passer en revue sept variables : les circonstances de l'arrêt, l'hyperthermie, l'évaluation clinique, les études électrophysiologiques, les marqueurs biochimiques, le monitorage de la pression intracrânienne et de l'oxygénation cérébrale, la neuroimagerie. Pour chacune d'elles, nous proposons le taux de faux positifs (FP), afin d'établir leur pertinence clinique. Par ailleurs, les articles pronostiques ont été classés en fonction de la robustesse de leur méthodologie (classe I à IV; les études de classe I ont le meilleur niveau d'évidence). En fonction du nombre d'études et de leur niveau d'évidence, Wijdicks et al. ont pu établir un niveau de recommandation : A pour un indice reconnu efficace, B pour un indice probablement efficace, C pour un indice peut-être efficace (7).

CIRCONSTANCES DE L'ARRÊT

La durée de l'anoxie (> 5 minutes; 20% de FP - intervalle de confiance (IC) à 95% : 14 à 25%), la durée de la réanimation cardio-pulmonaire (> 20 minutes; FP 23%; 95% CI : 17-29%), la cause de l'arrêt cardiaque et le fait d'être en asystolie ou en dissociation électro-mécanique (*versus*

fibrillation ventriculaire ou tachycardie; FP 27%; 95% : CI 21-33%) sont des facteurs associés à une évolution défavorable (8; étude de classe I sur 774 patients). Cependant, aucun d'entre eux n'est suffisamment discriminant pour pouvoir être utilisé comme facteur pronostique compte tenu des taux de faux positifs inacceptablement élevés.

HYPERTHERMIE

Une élévation de la température corporelle est associée à une évolution défavorable. Pour chaque degré Celsius au dessus de 37°C, le patient a plus de deux fois plus de risque de mourir ou de rester en état végétatif. Les patients ayant un mauvais pronostic ne peuvent toutefois pas être identifiés sur ce seul critère, les données de la littérature étant insuffisantes (9; étude classe II).

EVALUATION CLINIQUE

Réponse motrice dans l'évaluation de l'échelle de Glasgow

La détermination du score de Glasgow permet d'évaluer le patient de façon objective et reproductible. Les patients sont généralement intubés dans les premiers jours suivant la réanimation cardio-pulmonaire. L'ouverture des yeux en réponse à la douleur peut être présente sans signifier obligatoirement un pronostic favorable. La composante motrice du score de Glasgow est plus pertinente que la somme totale dans la prédiction de l'évolution du patient (10). La persistance d'un score moteur de Glasgow ≤ 2 (pas de réponse ou réponse stéréotypée en extension bilatérale) après 72 heures est un facteur de mauvais pronostic puissant (taux de faux positifs : 0%, intervalle de confiance à 95% : 0-6%) (Analyse de 3 études de classe I, 2 classe II et 5 classe III) (7).

Réflexes du tronc cérébral

L'absence de réflexe pupillaire et l'absence de réflexe cornéen après 3 jours ont aussi une forte valeur prédictive d'une évolution péjorative (taux de faux positifs : 0%, intervalle de confiance à 95% : 0-3%).

Convulsions

La présence d'un état de mal épileptique (myoclonies généralisées multifocales comprenant la face, les membres et la musculature axiale survenant de façon spontanée, répétitive et fréquente; pas en cas de myoclonies focales ou isolées) dans les premières 24 heures est un facteur de mauvais pronostic. Ce critère est per-

tinent si la cause du coma est l'arrêt circulatoire primaire (taux de faux positifs : 0%, intervalle de confiance à 95% : 0-8,8%).

ETUDES ÉLECTRO-PHYSIOLOGIQUES

Electroencéphalographie

L'EEG est l'enregistrement de l'activité électrique spontanée du cerveau. Les ondes obtenues sont classées en fonction de leur fréquence en 4 catégories : les ondes bêta les plus rapides ($>14\text{Hz}$), les ondes alpha (8-13Hz), les ondes thêta (4-7Hz) et les ondes delta ($<4\text{Hz}$). Retenons ici deux types d'anomalies à l'EEG, des anomalies de fond et une activité épileptique surajoutée. Le tracé de fond est souvent ralenti en coma post-anoxique, montrant un rythme thêta ou delta (comme en sommeil profond ou en anesthésie générale). On peut également observer une activité alpha non réactive à la stimulation (alpha coma), qui n'est pas nécessairement de mauvais pronostic. Cependant, un EEG avec suppression généralisée («tracé plat») ou isoélectrique avec une persistance de bouffées d'activité («burst suppression») est de mauvais pronostic (taux de faux positifs : 3%, intervalle de confiance 95% : 0,9-11%) (1 étude classe II et 4 classe III). Comme il existe de nombreux types de classifications de tracés d'EEG en coma (11) et comme le moment de réalisation de ces tracés est variable, une comparaison entre les différentes études est difficile. Si le tracé est isoélectrique, il s'agit d'une mort cérébrale dans 90% des cas (12) - en l'absence de facteurs confondants comme une intoxication médicamenteuse, une hypothermie, des troubles métaboliques etc.

La valeur du BIS (Bi Spectral Index), qui est une valeur numérique dérivée de l'analyse de l'EEG, est corrélée à la gravité du coma, mais pas de façon suffisamment discriminante (13). Des recherches, entre autres dans notre hôpital, sont actuellement en cours pour l'évaluation du rôle des mesures d'entropie de l'EEG.

A l'heure actuelle, la résolution spatiale de l'EEG utilisé en clinique est suboptimale. Nos recherches portent, entre autres, sur l'enregistrement de l'EEG avec un nombre plus important d'électrodes (jusqu'à 256), et sur l'enregistrement simultané de la neuroimagerie fonctionnelle (imagerie par résonance magnétique (IRM) et en tomographie à émission de positons (TEP)) et de l'EEG (14).

Potentiels évoqués

Le potentiel évoqué est l'enregistrement de l'EEG à un moment déterminé en réponse à

un événement spécifique, sensoriel, moteur ou cognitif. En raison de sa faible amplitude, par rapport à l'activité cérébrale spontanée de fond, il faut enregistrer un grand nombre de stimuli et en faire la moyenne. Ainsi on peut éliminer toute l'activité qui n'est pas directement en rapport avec le stimulus. Les potentiels évoqués sont moins influencés que l'EEG par les drogues et les perturbations métaboliques. Les potentiels évoqués somesthésiques sont réalisés à partir d'une stimulation électrique du nerf médian au niveau du poignet. La première réponse sera enregistrée au niveau du plexus brachial (point d'Erb), environ 11 millisecondes après la stimulation (Fig. 2).

On enregistre ensuite la réponse du tronc cérébral après environ 14 ms (onde P14; P pour positive, vu sa polarité vers le bas). La réponse qui nous intéresse particulièrement ici est la première réponse corticale : l'onde N20, ainsi nommée parce qu'elle a une polarité négative et qu'elle survient environ 20 ms après le stimulus. Elle correspond à la réponse du cortex somesthésique primaire contralatéral à la stimulation du nerf médian. Si cette réponse est absente tant lors de stimulation gauche que lors de stimulation droite, les chances de récupération sont extrêmement faibles (taux de faux positifs : 0,7 %, intervalle de confiance 95% : 0,1-3,7%) (1 étude classe I et 7 classe III). Par contre, la présence de N20 n'est pas corrélée à une évolution favorable. Dans ce cas, il est utile de rechercher la présence d'une réponse de type

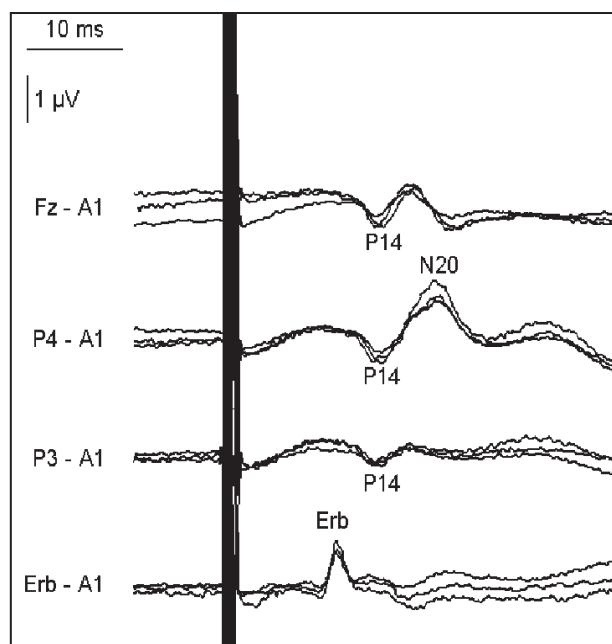


Figure 2. Potentiels évoqués somesthésiques. Adapté de Laureys et al. «Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state». (Neuroimage, 2002, 17, 732-741).

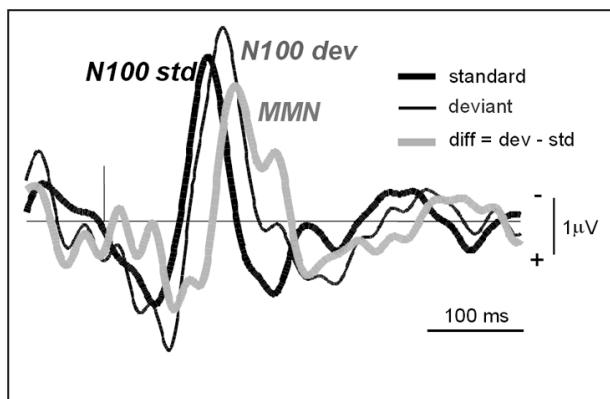


Figure 3. Mismatch negativity (potentiels évoqués auditifs cognitifs) (adapté de 14-15).

MMN («mismatch negativity» ou négativité de discordance), qui est une réponse de polarité négative qui apparaît entre 100 et 200 ms après un événement auditif rare dans une séquence de stimuli auditifs monotones (Fig. 3). La MMN est corrélée à une certaine faculté de traiter une information en la comparant à une autre mise en mémoire (mémoire sensorielle). La présence de MMN est un facteur de bon pronostic (évolution meilleure que l'état végétatif) dans le coma post-anoxique (taux de faux positifs : 0 %, intervalle de confiance 95% non évaluables (15, 16).

MARQUEURS BIOCHIMIQUES

Plusieurs marqueurs biochimiques ont été investigués tant au niveau sérique que dans le liquide céphalo-rachidien. La «Neuron Specific Enolase» (NSE) est un isomère gamma de l'énolase présent dans les neurones et les cellules neuroectodermiques. Un taux sérique supérieur à 33 µg/litre aux jours 1 à 3 est associé à une mauvaise évolution (17) (taux de faux positifs 0%, intervalle de confiance : 0-3%) (1 étude classe I, 4 classe III et 1 classe IV). Il faut toutefois être attentif au fait que la NSE est présente dans les plaquettes et peut donc être augmentée en cas d'hémolyse.

La protéine S100 est une protéine astrogliale fixant le calcium. Son intérêt a été démontré comme facteur de mauvais pronostic dans l'hémorragie méningée (18). Dans le coma post-anoxique, les données actuelles ne permettent pas de déterminer sa pertinence comme facteurs pronostiques. Il en est de même pour la CKBB (Creatine Kinase Brain Isoenzyme) au niveau du liquide céphalo-rachidien.

MONITORAGE DE LA PRESSION INTRACRÂNIENNE ET DE L'OXYGÉNATION CÉRÉBRALE

Il n'y a pas suffisamment d'éléments pour conclure sur l'utilité de ces mesures en tant que facteur pronostique (7).

NEUROIMAGERIE

L'imagerie est utile pour détecter une lésion cérébrale qui serait à l'origine du coma ou de l'arrêt cardiaque. Aucune technique d'imagerie n'a démontré de valeur pronostique fiable à l'heure actuelle. Des résultats prometteurs sont publiés sur l'utilisation de nouvelles séquences en IRM : tenseur de diffusion, spectro-IRM, IRM fonctionnelle (19, 20) et des études multicentriques sont actuellement en cours – y compris dans notre centre.

FACTEURS CONFONDANTS

De nombreux éléments peuvent rendre ces indices pronostiques difficilement interprétables : l'hypothermie, les drogues sédatives, les perturbations métaboliques, l'état de choc, les curares, la défaillance d'organes, les agents inotropes etc. Ces éléments pronostiques devront être réévalués dans le cadre de l'utilisation d'une thérapeutique par hypothermie induite, qui améliore l'évolution neurologique et la survie dans le cadre de l'arrêt cardiaque extra-hospitalier (21, 22).

CONCLUSION

Les éléments fiables pour prédire un mauvais pronostic sont : l'absence de réflexe pupillaire ou cornéen ou un score moteur de Glasgow inférieur ou égal à 2 au jour 3 (recommandations de niveau A); l'état de mal épileptique durant les premières 24 heures (recommandation de niveau B); l'absence de N20 ou un dosage sérique de NSE supérieur à 33 µg/L entre le jour 1 et le jour 3 (recommandations de niveau B). Nous retiendrons également un tracé plat ou de type «burst-suppression» à l'EEG. Ce dernier élément a un moins bon niveau de recommandation (C). Nous pensons néanmoins qu'il est utile s'il s'inscrit dans une démarche globale de recueil de plusieurs éléments convergents pour fournir une indication pronostique (Fig. 4). Ces éléments pronostiques peuvent servir d'aide à la décision dans le cadre d'une limitation de soins, mais ne dispensent pas d'intégrer dans le processus décisionnel les volontés préalablement exprimées par le patient et l'avis de ses proches.

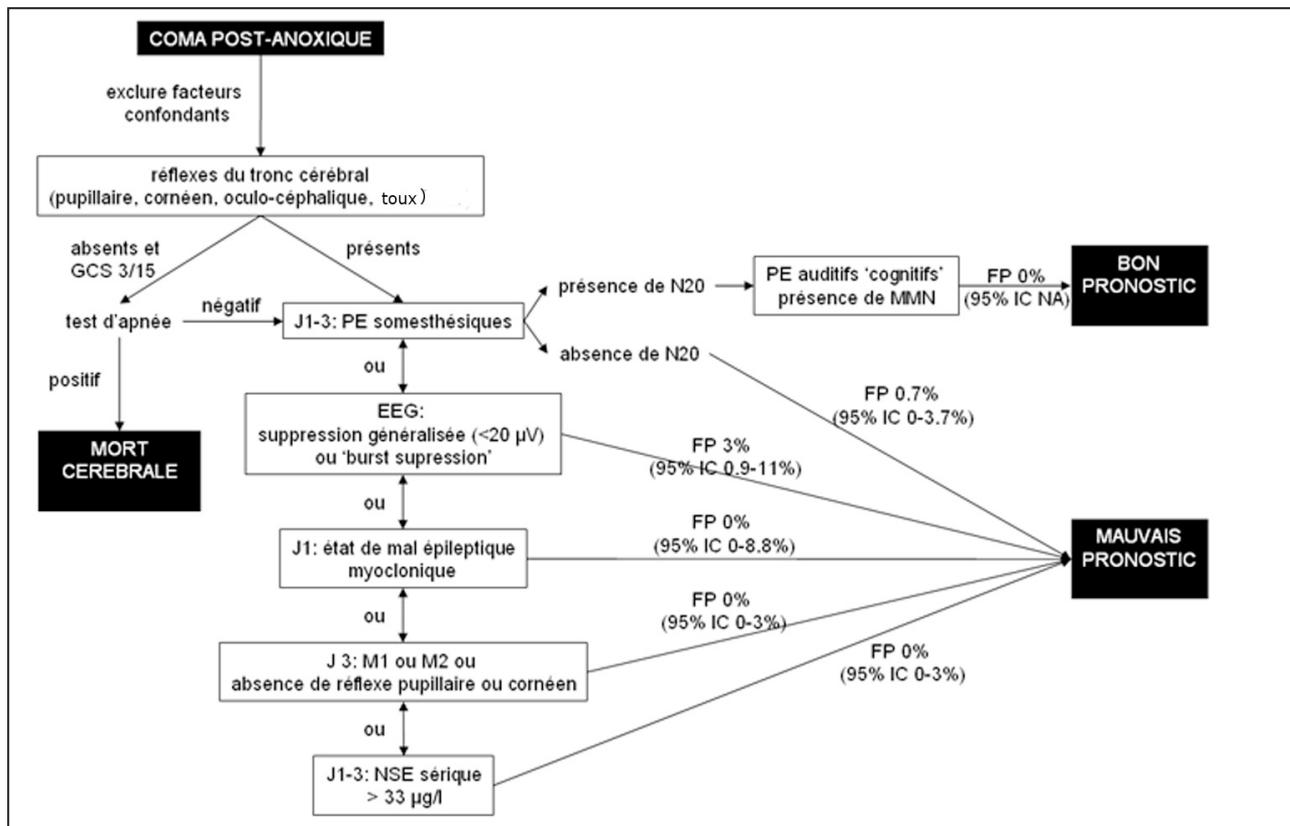


Figure 4. Algorithme d'aide au pronostic en cas de coma post-anoxique.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS), la Fondation Médicale Reine Elisabeth, l'Université de Liège, le CHU Sart Tilman et la Commission Européenne (projets MindBridge, DISCOS et COST) pour leur aide financière. S. Laureys est Maître de Recherches auprès du FNRS, P. Boveroux est financé par l'Action de Recherche Concertée Belge de la Communauté Française (ARC 06/11-340), M. Boly est Aspirante FNRS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Puttgen HA, Geocadin R.— Predicting neurological outcome following cardiac arrest. *J Neurol Sci*, 2007, **261**, 108-117.
2. Zandbergen EG, de Haan RJ, Reitsma JB, et al.— Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*, 2003, **29**, 1911-1915.
3. Jennett B.— Thirty years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems. In : *The Boundaries of Consciousness*. Laureys S, (Ed) Elsevier NY, 2005, **150**, 537-543.
4. The Multi-Society Task Force on PVS, Medical aspects of the persistent vegetative state. *New Eng J Med*, 1994, **330**, 1572-1579.
5. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al.— The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 2002, **58**, 349-353.
6. Laureys S, Pellas F, Van Eeckhout P, et al.— The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res*, 2005, **150**, 495-511,
7. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, et al.— 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, **67**, 203-210.
8. Rogove HJ, Safar P, Sutton-Tyrrell K, et al, The Brain Resuscitation Clinical Trial I and II Study Groups.— Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation : analyses from the brain resuscitation clinical trials. *Crit Care Med*, 1995, **23**, 18-25.
9. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al.— Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med*, 2001, **161**, 2007-2012.
10. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, et al.— Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA*, 1985, **253**, 1420-1426.
11. Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, et al.— An electroencephalographic classification for coma. *Can J Neurol Sci*, 1997, **24**, 320-325.
12. Buchner H, Schuchardt V.— Reliability of electroencephalogram in the diagnosis of brain death. *Eur Neurol*, 1990, **30**, 138-141.

13. Schnakers C, Majerus S, Laureys S.— Bispectral analysis of electroencephalogram signals during recovery from coma: preliminary findings. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, **15**, 381-388.
14. Laureys S, Boly M, Tononi G.— Functional neuroimaging : *The Neurology of Consciousness*. New York, Elsevier, 2008, sous presse.
15. Vanhaudenhuyse A, Laureys S, Perrin F.— Cognitive Event-Related Potentials in Comatose and Post-Comatose States. *Neurocrit Care*, 2008, **8**, 262-270.
16. Fischer C, Luaute J, Nemoz C, et al.— Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Critical Care Medicine*, 2006, **34**, 1520-1524.
17. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, et al.— Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology*, 2006, **66**, 62-68.
18. Weiss N, Sanchez-Pena P, Roche S, et al.— Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology*, 2006, **104**, 658-666.
19. Carpentier A, Galanaud D, Puybasset L, et al.— Early morphologic and spectroscopic magnetic resonance in severe traumatic brain injuries can detect «invisible brain stem damage» and predict «vegetative states». *J Neurotrauma*, 2006, **23**, 674-685.
20. Boly M, Phillips C, Balteau E, et al.— Consciousness and cerebral baseline activity fluctuations. *Human Brain Mapping*, 2008, en révision.
21. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al.— Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 557-563.
22. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, et al.— Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med*, 2005, **33**, 414-418.
23. Bruno MA, Pellas F, Bernheim JL, et al.— Quelle vie après le Locked-In Syndrome ?. *Rev Med Liege*, 2008, **63**, 445-451.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
 Pr. S. Laureys, Coma Science Group, Service de Neurologie et Centre de Recherches du Cyclotron, Sart Tilman-B30, 4000 Liège, Belgique
 Email: steven.laureys@ulg.ac.be
 www.comascience.org