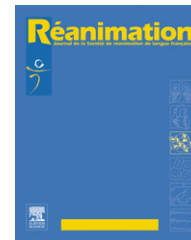




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Évaluation du pronostic neurologique dans les encéphalopathies postanoxiques

Neurologic prognosis assessment in postanoxic encephalopathy

P. Boveroux^{a,b}, M. Kirsch^{a,b}, M. Boly^{a,c}, P. Massion^d, B. Sadzot^c,
B. Lambermont^e, P. Lancellotti^f, S. Piret^d, P. Damas^d, F. Damas^g,
G. Moonen^c, S. Laureys^{a,c,*}, D. Ledoux^{a,d}

^a Coma Science Group, centre de recherches du Cyclotron, université de Liège, Sart-Tilman-B30, 8, allée du 6-Août, 4000 Liège, Belgique

^b Département d'anesthésie-réanimation, CHU du Sart-Tilman, université de Liège, Belgique

^c Département de neurologie, CHU du Sart-Tilman, université de Liège, Belgique

^d Département des soins intensifs, CHU du Sart-Tilman, université de Liège, Belgique

^e Département de médecine, CHU du Sart-Tilman, université de Liège, Belgique

^f Département de cardiologie, CHU du Sart-Tilman, université de Liège, Belgique

^g Département des soins intensifs, CHR Citadelle et université de Liège, Belgique

Disponible sur Internet le 26 juillet 2008

MOTS CLÉS

Coma postanoxique ;
Facteurs pronostiques ;
EEG ;
Potentiels évoqués ;
Marqueurs biochimiques

Résumé Prédire l'évolution d'un patient en coma postanoxique peut être extrêmement difficile. Du pronostic découle des questions fondamentales telles que la limitation ou l'arrêt thérapeutique. Cela soulève la question à propos des bases sur lesquelles le clinicien peut se reposer pour considérer que l'issue de son patient sera défavorable. Dans cet article, nous ne prétendons pas décrire comment établir le pronostic avec certitude mais plutôt de fournir des indices qui conjoints aideront à construire une conviction sur l'issue du patient ayant souffert d'une anoxie cérébrale. Nous inspirant d'une revue récente de la littérature publiée par Wijdicks et al., nous passons en revue dix facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution pour les patients en coma postanoxique. Nous pensons que certains de ces indicateurs sont susceptibles de fournir une aide aux médecins réanimateurs et à leurs internes dans leur prise de décision lors de la gestion d'un coma postanoxique.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : steven.laureys@ulg.ac.be (S. Laureys).

URL : <http://www.comascience.org> (S. Laureys).

KEYWORDS

Anoxic-ischemic encephalopathy;
Prognosis;
EEG;
Evoked potential studies;
Biochemical markers

Summary Predicting the outcome of a patient in postanoxic coma can be extremely difficult. From the prognosis depend fundamental issues like the question of withholding or withdrawing therapies. This raises the issue about the foundation on which the clinician can rely to consider that his patient has a poor prognosis. In the present article, we do not pretend to tell the reader how to obtain certainty about the prognosis in anoxic coma patients but rather to provide indices that, once combined, will help clinician to build his conviction about the poor prognosis. Inspired by a recent review of literature by Wijdicks and al., we discuss 10 factors that denounce unfavorable outcome for the patient in postanoxic coma. We think that some of these prognosis indicators may help health care professionals in their decision-making regarding the management of these challenging patients.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Il est souvent difficile de prédire l'évolution neurologique d'un patient présentant un état de conscience altérée tel que le coma. La conscience est caractérisée par deux composantes. La première composante est l'éveil qui se manifeste par l'ouverture des yeux. La seconde est la conscience de soi et de son environnement. Environ 80% des patients qui survivent après une réanimation cardiopulmonaire suite à un arrêt cardiaque présenteront un coma [1]. Le coma se définit par une absence d'éveil (absence d'ouverture des yeux de manière spontanée ou à la stimulation). Le patient en coma postanoxique peut évoluer de différentes manières. L'évolution la plus défavorable est la mort cérébrale qui est définie comme la perte irréversible de toutes les fonctions cérébrales. Lorsque l'évolution n'est pas fatale, le patient peut soit se rétablir rapidement, soit progresser vers différents états cliniques avec un niveau de conscience plus ou moins altéré (Fig. 1). L'état végétatif [2] est caractérisé par une récupération de l'état d'éveil du patient. Celui-ci récupère un cycle veille-sommeil et ouvre les yeux spontanément ou à la stimulation. Cependant, il n'est pas conscient et ne présente pas d'activité motrice

volontaire. On parle d'état végétatif permanent lorsque le patient qui récupère d'un coma postanoxique reste trois mois en état végétatif. Certains patients en état végétatif évoluent vers un autre état de conscience altérée qui est l'état de conscience minimale [3]. Celui-ci se caractérise par un état d'éveil avec un état de conscience de soi et de l'environnement fluctuant. L'évaluation clinique du patient en état de conscience minimale peut être très variable au cours d'une journée. Cela souligne l'importance de tenir compte de l'examen clinique de tous les praticiens impliqués de près ou de loin dans le suivi du patient. L'émergence de l'état de conscience minimale se rencontre dès l'instant où le patient communique d'une manière ou d'une autre. Le syndrome de verrouillage (*locked-in syndrome*) [4] est un état qui peut être erronément pris pour un état de conscience altérée. Cependant, bien qu'il présente de grandes difficultés pour communiquer avec le monde extérieur, le patient en *locked-in syndrome* est éveillé et parfaitement conscient mais son seul moyen de communication repose, au mieux, sur des mouvements oculaires et palpébraux.

Depuis quelques années, les progrès en matière d'imagerie médicale nous permettent d'explorer l'aspect fonctionnel de l'activité cérébrale. Malgré ces récentes et très prometteuses avancées, les médecins réanimateurs et leurs internes rencontrent des difficultés lorsqu'il s'agit d'établir un pronostic pour les patients comateux. Notre objectif est d'apporter au clinicien une aide dans l'évaluation de coma postanoxique.

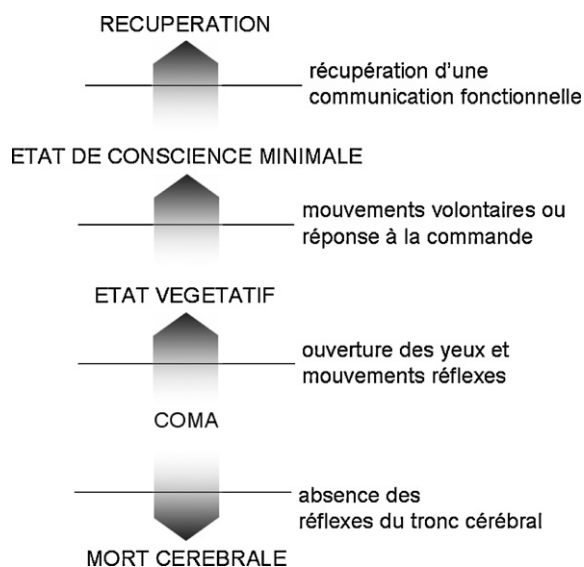


Figure 1 Évolution après un arrêt cardiaque [17].

Facteurs prédictifs

Pour la rédaction de cet article, nous nous appuyons en partie sur une revue publiée par Wijdicks et al. [5] portant sur 391 publications entre 1966 et 2006. Ces publications pronostiques sont classées selon leur qualité méthodologique (classe I à IV ; I pour le meilleur niveau d'évidence) et leur niveau de recommandation (A : indice reconnu efficace, B : indice probablement efficace, C : indice peut-être efficace). Nous allons passer en revue dix facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution pour les patients en coma postanoxique. L'interprétation de ces indices pronostiques peut être perturbée par de nombreux éléments. Ces facteurs confondants sont entre autres : l'hypothermie, l'utilisation de sédatifs,

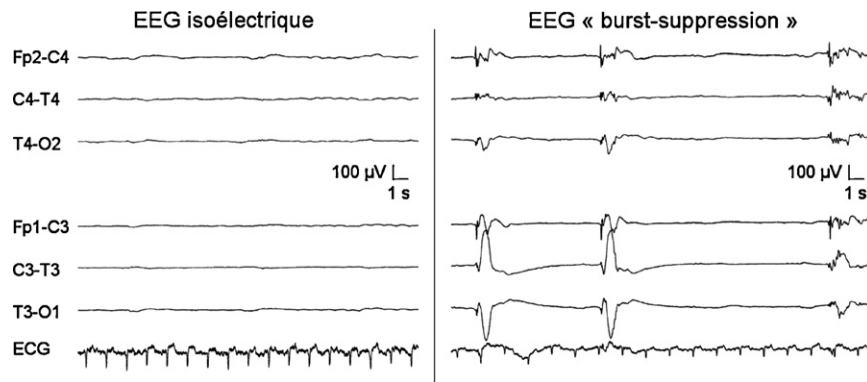


Figure 2 Exemples de tracé EEG plat et isoélectrique avec une persistance de bouffées d'activité (*burst suppression*).

les troubles métaboliques, l'état de choc, la curarisation, la défaillance d'organes et les agents inotropes.

L'échelle de Glasgow (GCS) permet d'évaluer le patient de manière objective et reproductible. Dans un premier temps, les patients en coma postanoxique sont généralement intubés et peuvent ouvrir les yeux en réponse à la douleur sans obligatoirement signifier un pronostic favorable. La somme totale du score de Glasgow semble moins pertinente que la composante motrice du score [6]. Un score moteur de Glasgow inférieur ou égal à 2 (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de réponse ou une réponse stéréotypée en extension bilatéralement) persistant plus de 72 heures est un facteur de mauvais pronostic puissant (recommandation de niveau A ; taux de faux-positifs (TFP) : 0%, intervalle de confiance (IC) à 95% : 0–6%). Lors de l'exploration des réflexes du tronc cérébral, l'absence de réflexe cornéen et pupillaire après 72 heures a également une forte valeur prédictive d'une évolution défavorable (TFP : 0%, IC à 95% : 0–3%). Un autre facteur de mauvais pronostic est la présence d'un état de mal épileptique dans les 24 premières heures uniquement si la cause du coma est l'arrêt circulatoire primaire (recommandation de niveau B ; TFP : 0%, IC à 95% : 0–8,8%).

L'électroencéphalographie (EEG) permet l'enregistrement de l'activité électrique spontanée du cerveau. Il existe différents types d'ondes que l'on classe en fonction de leur fréquence. Les ondes bêta sont les plus rapides (>14 Hz). Les ondes alpha (8–13 Hz) se mettent particulièrement bien en évidence chez le sujet éveillé à la fermeture des yeux. Chez le patient en coma postanoxique, il peut persister une activité alpha non réactif à la stimulation (alpha coma) [7]. Cela n'est pas nécessairement de mauvais pronostic. Les ondes thêta ont une fréquence comprise entre 4 et 7 Hz et les ondes delta <4 Hz. Ces deux types d'ondes caractérisent l'activité électrique cérébrale durant le sommeil profond et l'anesthésie générale. C'est également ce type de tracé que l'on rencontre le plus fréquemment en coma postanoxique. Un tracé plat avec ou sans persistance de bouffées d'activité est de mauvais pronostic (recommandation de niveau C, TFP : 3%, IC à 95% : 0,9–11) (Fig. 2). En l'absence de facteurs confondants, un tracé isoélectrique correspond dans 90% des cas à une mort cérébrale [8]. Le Bispectral Index (BIS) est une valeur numérique dérivée de l'analyse de l'EEG. Cet outil présente l'avantage d'être aisément disponible au chevet du patient et facile d'utilisation et d'interprétation pour le méde-

cin réanimateur, malheureusement l'information fournie par le BIS n'est pas corrélée de manière suffisamment discriminante à la gravité du coma [9]. Des recherches, entre autres, dans notre hôpital, sont actuellement en cours pour l'évaluation du rôle des mesures d'entropie de l'EEG. À 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 simultanée de la neuro-imagerie fonctionnelle (imagerie par résonance magnétique [IRM] et en tomographie à émission de positons [TEP]) et de l'EEG [10].

L'enregistrement de l'EEG en réponse à un événement spécifique, sensoriel, moteur ou cognitif est appelé potentiel évoqué. Il est important d'enregistrer un grand nombre de stimuli et d'en faire la moyenne car l'activité cérébrale spontanée pourrait masquer le potentiel évoqué de faible amplitude. De cette manière, on peut isoler l'activité liée à la stimulation en soustrayant l'activité de base du cerveau. La stimulation électrique du nerf médian au niveau du poignet est utilisée pour réaliser des potentiels évoqués somesthésiques (Fig. 3). Il est possible d'observer une

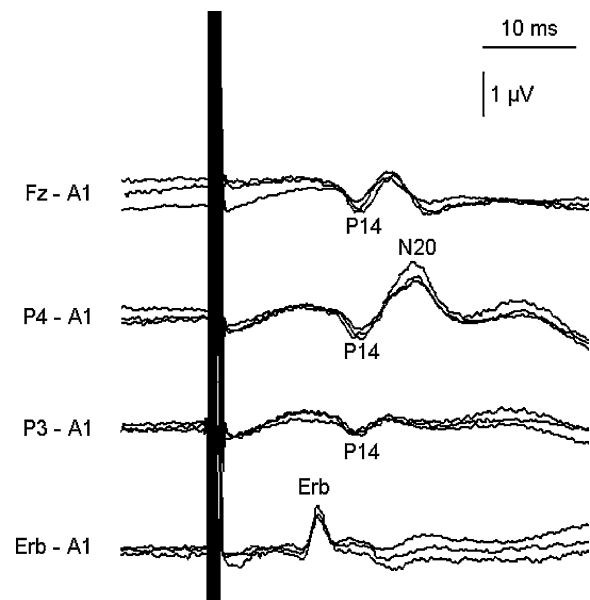


Figure 3 Potentiels évoqués somesthésiques [18].

réponse aux différents endroits de transmission de l'influx nerveux. Tout d'abord, au niveau du plexus brachial (point d'Erb), onze millisecondes (ms) après la stimulation. Ensuite au niveau du tronc cérébral, l'onde P14 (P pour positive, polarité vers le bas) après 14 ms. Et enfin la première réponse corticale, le N20 (N pour négative, polarité vers le haut) après 20 ms. C'est cette réponse qui nous intéresse car elle représente l'activité du cortex somesthésique primaire contralatérale à la stimulation du nerf médian. En cas d'absence de N20 suite à une stimulation du nerf médian gauche et droit, le pronostic est extrêmement défavorable (recommandation de niveau B; TFP: 0,7%, IC à 95%: 0,1–3,7%). Néanmoins, la présence de N20 à elle seule n'implique pas forcément de pronostic favorable. Dans ce cas de figure, il peut être utile d'utiliser les potentiels évoqués auditifs cognitifs. Un événement auditif rare dans une séquence de stimuli auditifs monotones est présenté au patient. La présence d'une réponse type *mismatch negativity* (MMN ou négativité de discordance) (Fig. 4) qui apparaît entre 100 et 200 ms après l'événement auditif rare est un facteur de bon pronostic car il est corrélé à une certaine faculté de traiter une information en la comparant à une autre mise en mémoire (recommandation de niveau indéterminé; TFP: 0%, IC à 95% non évaluable) [11,12].

La présence dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien de marqueurs biochimiques a déjà suscité beaucoup d'intérêts dans l'aide au pronostic du coma postanoxique. La protéine S100, protéine astrogliale fixant le calcium qui a été démontrée comme facteur de mauvais pronostic dans l'hémorragie méningée [13]; cependant, dans le cas des coma postanoxiques, elle n'est pas un facteur pronostic pertinent. Le même constat peut être fait pour la *creatinine kinase brain isoenzyme* (CKBB). En revanche, la *neuron specific enolase* (NSE) est un isomère gamma de l'énolase présente dans les neurones et les cellules neuroectodermiques. Elle est associée à une évolution défavorable si son taux sérique est supérieur à 33 µg/L du jour 1 à 3 (recommandation de niveau B; TFP: 0%, IC à 95%: 0–3%) [14].

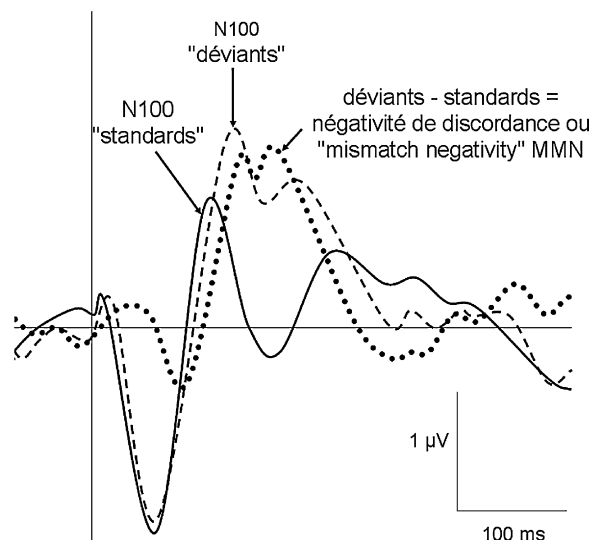


Figure 4 Négativité de discordance ou *mismatch negativity* (potentiels évoqués auditifs cognitifs) [11].

L'interprétation du taux de NSE impose toutefois une certaine prudence lorsque le patient présente une hémolyse, en effet, la NSE est également présente dans les plaquettes et peut donc être augmentée en cas d'hémolyse.

En ce qui concerne le monitoring de la pression intracrânienne et de l'oxygénation cérébrale, nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de suffisamment d'éléments pour valider ces mesures en tant que facteurs pronostiques [5].

L'hyperthermie, elle, est associée à une évolution défavorable. Chaque degré Celsius au-dessus de 37 °C augmente par deux le risque pour le patient de mourir ou de rester en état végétatif. On ne peut cependant pas conclure à une évolution défavorable sur base de ce seul critère, les données de la littérature étant insuffisantes (recommandation de niveau C).

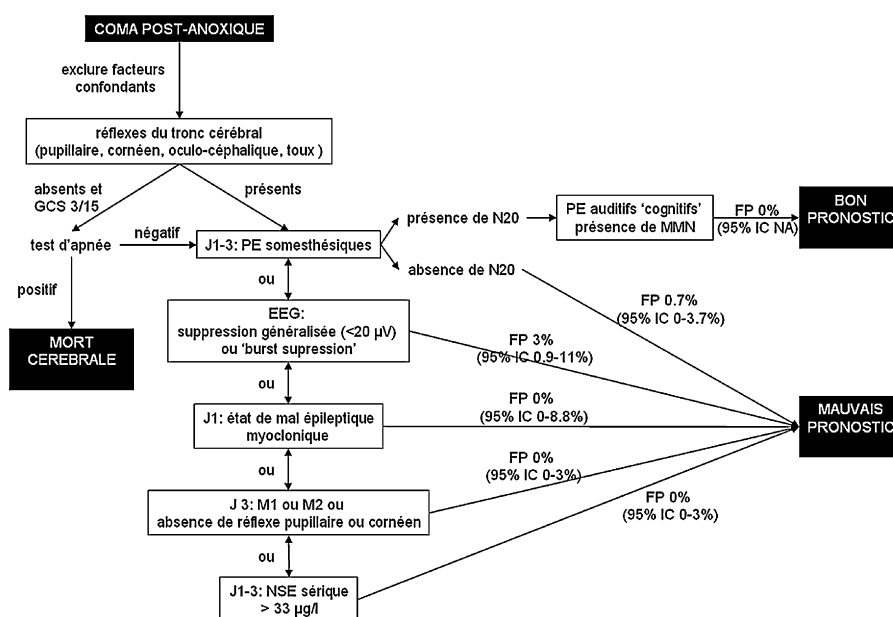


Figure 5 Algorithme d'aide au pronostic en cas de coma postanoxique.

La cause de l'arrêt cardiaque, l'asystolie ou la dissociation électromécanique (TFP : 27 %, IC à 95 % : 21–33), la durée de l'anoxie supérieure à cinq minutes (TFP : 20 %, IC 95 % : 14–25 %), la durée de la réanimation cardiopulmonaire supérieure à 20 minutes (TFP : 23 %, IC à 95 % : 17–29) sont associés à un pronostic sombre. Cependant, compte tenu des TFP beaucoup trop élevés, ces facteurs ne sont pas suffisamment discriminant pour pouvoir faire état de pronostic (recommandation de niveau B).

La neuro-imagerie, malgré ses progrès considérables, n'a démontré aucune valeur pronostique fiable à l'heure actuelle. Cependant, l'utilisation de nouvelles séquences en IRM telles que la spectro-IRM, le tenseur de diffusion et l'IRM fonctionnelle [15,16], laisse entrevoir des résultats prometteurs (recommandation de niveau indéterminé).

Conclusion

Nous pouvons dégager plusieurs facteurs pronostiques prédictifs d'une évolution défavorable des patients en coma postanoxique (Fig. 5). Nous ne retiendrons six : le score moteur de Glasgow inférieur ou égal à 2, l'absence de réflexe pupillaire ou cornéen au jour 3 (recommandation de niveau A), l'état de mal épileptique durant les 24 premières heures (recommandation de type B), le tracé EEG plat ou de type *burst suppression* (recommandation de niveau C), l'absence de N20 et le dosage sérique de NSE supérieur à 33 µg/L entre le premier et troisième jour (recommandation de type B). Le critère EEG peut être remis en questions au vu du faible niveau d'évidence actuellement reconnu, cependant nous pensons que ce dernier est utile car il s'inscrit dans une démarche globale de recueil de plusieurs éléments convergents pour fournir une indication pronostique. Ces indicateurs sont susceptibles de fournir une aide aux médecins réanimateurs et à leurs internes dans leur prise de décision lors de la gestion d'un coma postanoxique.

Remerciements

Nous remercions le Fonds national de la recherche scientifique (FNRS), la Fondation médicale Reine-Élisabeth, l'université de Liège, le CHU du Sart-Tilman et la Commission européenne (projets MindBridge, Discos et Cost) pour leur aide financière. S.L est maître de recherches auprès du FNRS, P.B. est financé par l'action de recherche concertée belge de la communauté française (ARC 06/11-340), M.B. est aspirante FNRS.

Références

[1] Puttgen HA, Geocadin R. Predicting neurological outcome following cardiac arrest. *J Neurol Sci* 2007;261:108–17.

- [2] Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972;1:734–7.
- [3] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349–53.
- [4] Laureys S, Pellas F, Van Eeckhout P, Ghorbel S, Schnakers C, Perrin F, et al. The locked-in syndrome: what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res* 2005;150:495–511.
- [5] Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. 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;67:203–10.
- [6] Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* 1985;253:1420–6.
- [7] Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, Demelo JD. An electroencephalographic classification for coma. *Can J Neurol Sci* 1997;24:320–5.
- [8] Buchner H, Schuchardt V. Reliability of electroencephalogram in the diagnosis of brain death. *Eur Neurol* 1990;30:138–41.
- [9] Schnakers C, Majerus S, Laureys S. Bispectral analysis of electroencephalogram signals during recovery from coma: preliminary findings. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15:381–8.
- [10] Laureys S., Boly M., Tononi G. *Functional neuroimaging*, New York: Elsevier (Editors Laureys S, Tononi G) p. 30–42 (sous presse).
- [11] Fischer C, Luaute J, Nemoz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguier F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1520–4.
- [12] Vanhaudenhuyse A, Laureys S, Perrin F. Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states. *Neurocrit Care* 2008;8:262–70.
- [13] Weiss N, Sanchez-Pena P, Roche S, Beaudeux JL, Colonne C, Coriat P, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology* 2006;104:658–66.
- [14] Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62–8.
- [15] Boly M, Phillips C, Balteau E, Schnakers C, Degueldre C, Moonen G, et al. Consciousness and cerebral baseline activity fluctuations. *Human Brain Mapp* 2008;29:868–74.
- [16] Carpentier A, Galanaud D, Puybasset L, Muller JC, Lescot T, Boch AL, 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;23:674–85.
- [17] Noirhomme Q, Schnakers C, Laureys S. A twitch of consciousness: defining the boundaries of vegetative and minimally conscious states. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:741–2.
- [18] Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, Damas P, Lambermont B, Del Fiore G, et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage* 2002;17:732–41.